

FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Meningitis

por *Staphylococcus aureus*

Estudio comparativo entre *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a meticilina

Rosario Pazos Añón
Santiago de Compostela, 2012

Á “vida”, pola escola que tem sido e
Á mellor maestra que nunca terei: “a familia”:
Alegria, liberdade, coraxe....e corazón.

Hoxe, desde a experiencia da emigración, desde a profundidade de sentimentos como a morriña, desde unha perspectiva vital integralmente aberta á mudanza e desde o sentimento de ser un “bocadinho” mais un cidadán do mundo pero sin esquecer as miñas raíces nunha aldea da Costa da Morte quero agradecer a TODAS e CADA UNHA das personas que contribuíran á materilización deste traballo que representa a colaboración científica entre varias institucións. Este traballo ten permitido manter viva a miña vontade de aprendizaxe en compañía de algunhas das personas que teñen feito a diferenza no meu percurso profesional. Xa o decía meu pai “e de ben nacidos o ser agradecido” e unha lección de profunda honestidade reconocer que sin todos vos este traballo non tería sido feito

A Vicente Pintado, o “AMICHI”. Sen palabras fico para expresar todo o que ten representado neste proxecto, sen ele nada do que hoxe aquí presento sería posible, porque este traballo representa além de ciencia moitas alegrías e desesperos compartidos e permitiu-nos crecer xuntos e amadurecer na idea de que por encima de todo estaba a nosa amizade. Pola paciencia e perseverancia que ten mostrado ó escribir a súa “segunda” tese.

A todos e cada un dos integrantes do Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria da Sociedade Española de Enfermedades Infecciosas por emprestar a súa experiencia que é a base deste traballo.

O Dr. Antonio Antela polo seu papel de mediador incansable mismo ante a contrariedade das novas tecnoloxías e o Dr. Arturo Quintela pela confianza e dispoñibilidade expresada, que sin conocermos, ou probablemente por iso; permitiu-me voltar a xogar “cos de casa” e a todos aqueles que sin precisar entender o traballo brindaron-me a súa axuda e respeito.



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

“Meningitis por *Staphylococcus aureus*”

Estudio comparativo entre *Staphylococcus aureus*
sensible y resistente a meticilina

xiii

ROSARIO PAZOS AÑÓN

Santiago de Compostela, 2012



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

“Meningitis por *Staphylococcus aureus*”

Estudio comparativo entre *Staphylococcus aureus*
sensible y resistente a meticilina

ix

DIRECTORES

Dr. Vicente Pintado García

Dr. Arturo Gonzalez Quintela

Santiago de Compostela, 2012



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

El Dr. ARTURO QUINTELA GONZALEZ, profesor del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

INFORMA

Que el presente trabajo titulado “Meningitis por *Staphylococcus aureus*: comparativa entre *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a la metilicina” presentada por D^a MARÍA ROSARIO PAZOS AÑÓN para optar al grado de doctor por la Universidad de Santiago de Compostela, ha sido realizada bajo su supervisión y en colaboración con el Dr. VICENTE PINTADO GARCIA y reúne los requisitos exigidos por la normativa vigente para ser valorada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos se firma el presente informe.

xvii

En Santiago de Compostela, Septiembre 2012

FDO:
Prof. Arturo Quintela González

FDO:
Dr. Vicente Pintado Garcia.

ABSTRACT/RESUMEN	5
-------------------------	----------

KEY WORD.*Meningitis S aureus methicillin-resistance mortality comparative*

S. aureus meningitis (MSA) is an uncommon disease and its incidence is increasing particularly by the MRSA meningitis (M-MRSA). We report a retrospective multicenter case-control study that include 86 M-MRSA and 134 MSSA meningitis (M-MSSA). The comparative analysis no detected differences between the distribution of underlying disease or clinical features although M-MRSA was presented as a nosocomial infection complicating the postoperative course of neurosurgical patients so, altered mental status and mixed infection were more common and the inflammatory response and bacteriemia were less common. The previous MRSA infection, the urinary catheter, the long hospital stay were risk factors to M-MRSA. There was a high proportion of appropriate empirical antibiotic therapy but there was no clear evidence to support the use of combined therapy, intraventricular vancomycin or dexametasone although the shunt removal improved the outcomes. MSA is associated with high mortality and the septic shock, the severity of the underlying disease, the lack of neurosurgical disease and the MRSA infection were independent mortality factors. The hypothesis of higher MRSA mortality was proved.

PALABRAS:

Meningitis S aureus resistencia meticilina mortalidad comparativo

La meningitis por *S.aureus* (MSA) es una infección infrecuente cuya incidencia está aumentando por las cepas SAMR (M-SAMR). Publicamos un estudio multicéntrico, tipo caso-control que incluyó 86 M-SAMR y 134 M-SAMS. El estudio comparativo no detectó diferencias en la patología basal ni en la clínica; aunque M-MRSA fue con más frecuencia neuroquirúrgica y polimicrobiana y cursó con alteración mental; mientras que la respuesta inflamatoria y la bacteriemia fueron menos frecuentes. La infección previa por SAMR, el sondaje urinario y la estancia prolongada son factores de riesgo de M-SAMR. La adecuación antibiótica fue elevada y no se demostró beneficios con la terapia combinada, la vancomicina intraventricular o el uso de dexametasona, pero sí, con la retirada de la derivación. La MSA se asocia con mortalidad elevada siendo factores pronóstico independientes el shock séptico, la gravedad de la enfermedad basal, la ausencia de patología neuroquirúrgica y la infección por SAMR. La hipótesis de mayor mortalidad de SAMR fue probada.

AGRADECIMIENTOS	vii
ACREDITACIÓN	xi
RESUMEN	5
ÍNDICE	9
ABREVIATURAS	21
I. INTRODUCCIÓN	25
1.1. S. aureus	27
1.1.1. Características microbiológicas	28
A. Diagnóstico microbiológico	
B. Mecanismos de resistencia	
1.1.2. Infecciones producidas por S. aureus	32
A. Bacteriemia y Sepsis.	
B. Endocarditis.	
C. Neumonía.	
D. Osteoarticulares.	
E. Cutáneas.	
F. Urinarias.	
G. Sistema Nervioso Central.	
H. Síndromes causados por toxinas.	
1.1.3. Tratamiento	35
A. Antibioterapia.	
B. Control del foco de infección.	
1.2. S. aureus resistente a la meticilina (SAMR)	38
1.2.1. Epidemiología	38
1.2.2. Patogénesis	39
1.2.3. Factores de riesgo	40
1.2.4. Infecciones invasivas	42
A. Bacteriemia	
B. Endocarditis.	
C. Neumonía.	
1.3. Meningitis por S. aureus	45
1.3.1. Revisión histórica	45
1.3.2. Epidemiología	46
1.3.3. Patogenia	46
1.3.4. Clínica	48
1.3.5. Diagnóstico	48

1.3.6.Tratamiento	52
A. Tratamiento antibiótico específico.	
B. Tratamiento intratecal.	
C. Retirada de dispositivos.	
1.3.7. Mortalidad	61
1.3.8. Factores pronóstico de mortalidad	63
A. Generales.	
B. Específicos.	
1.4. Meningitis por SAMR	71
1.5. Justificación del estudio	74
II. OBJETIVOS	77
III. MATERIAL Y MÉTODOS	81
3.1 Diseño del estudio	83
3.2 Definiciones	85
3.3 Variables	85
A. Epidemiológicas y Demográficas	86
A.1. Sexo y edad.	
A.2. Origen de adquisición.	
A.3. Enfermedad de base.	
A.4. Infección estafilocócica asociada.	
A.5. Factores de riesgo para meningitis por SAMR.	
B. Clínicas	90
C. Diagnóstico	92
C.1.Estudio histoquímico.	
C.2.Estudio microbiológico.	
C.3. Estudios de imagen	
D. Tratamiento	95
D.1.Tratamiento antibiótico.	
D.2. Tratamiento intratecal.	
D.3. Tratamiento adyuvante.	

E. Evolución	97
E.1. Mortalidad.	
E.2. Supervivencia.	
E.3. Secuelas.	
3.4. Análisis estadístico	98
IV. RESULTADOS	101
4.A. Datos epidemiológicos y Demográficos	103
A.1 Incidencia	103
A.2 Sexo y edad	103
A.3. Adquisición de la meningitis	105
A.4. Enfermedad de base	105
A.5. Infección estafilocócica asociada	109
A.6. Factores de riesgo para meningitis por SAMR	110
4.B. Datos clínicos	112
B.1. Manifestaciones clínicas	112
B.2. Complicaciones	112
4.C. Datos de diagnóstico	114
C.1. Estudio citoquímico de LCR	114
C.2. Estudio microbiológico	115
C.2.1.Tinción de Gram.	
C.2.2. Hemocultivos.	
C.2.3. Resistencia a antibióticos	
C.2.4. Polimicrobianas.	
C.2.5. Cultivos de control de LCR.	
C.3. Técnicas de imagen	117
4.D. Datos de Tratamiento	119
D.1. Tratamiento antibiótico	119
D.1.1.Tratamiento empírico.	
D1.2.Tratamiento definitivo.	
D.1.3.Tratamiento intratecal.	

D.2. Terapias adyuvantes	123
4.E. Datos de evolución	124
E.1. Mortalidad	124
E.2. Supervivencia	124
E.3. Secuelas	125
4.F. Datos de mortalidad	126
F.1. Factores Pronósticos de mortalidad	126
1.1. Epidemiológicos.	
1.2. Clínicos.	
1.3. Tratamiento.	
F.2. Análisis multivariante de mortalidad.	128
V. DISCUSIÓN	131
5.A. Datos Epidemiológicos y Demográficos	133
A.1. Incidencia	133
A.2. Sexo y edad	134
A.3. Adquisición de la meningitis	134
A.4. Enfermedad de base	136
A.5. Infección estafilocócica asociada	139
A.6. Factores de riesgo para meningitis por SAMR	140
5.B. Datos clínicos	142
B.1. Manifestaciones clínicas	142
B.2. Complicaciones	144
5.C. Datos de Diagnóstico	146
C.1. Estudio citoquímico LCR	146
C.2. Diagnóstico microbiológico	146
C.2.1. Tinción de Gram.	
C.2.2. Hemocultivos.	

C.2.3. Resistencia a antibióticos.	
C.2.4. Polimicrobianas.	
C.2.5. Cultivos de control del LCR	
C.3. Técnicas de Imagen	151
5.D. Datos de tratamiento	153
D.1 Tratamiento antibiótico.	153
D.1.1. Tratamiento empírico	
D.1.2. Tratamiento definitivo	
D.1.3. Terapéutica combinada.	
D.1.4. Duración del tratamiento	
D.1.5. Tratamiento intratecal	
D.2. Terapias adyuvantes: corticoides	170
D.3. Retirada de la derivación	172
5.E. Datos de evolución	173
E.1. Mortalidad	173
E.2. Supervivencia	174
E.3. Secuelas	174
5.F. Datos de mortalidad	177
5.F.1 Factores pronóstico de mortalidad	177
F.1.A Factores epidemiológicos	179
A.1. Edad	
A.2. Origen de adquisición	
A.3. Gravedad de la enfermedad de base.	
A.4. Infección asociada	
.	
F.1.B Factores Clínicos	182
B.1. Etiología.	
B.2. Duración de la enfermedad	
B.3. Alteración del nivel de conciencia	
B.4. Signos meníngeos	
B.5. Crisis convulsiva.	

B.6. Shock séptico	
B.7. Coagulación intravascular diseminada	
B.8. Bacteriemia.	
B.9. Alteraciones de laboratorio	
B.10. Ingreso en UCI	
F.1.C. Factores Terapéuticos	188
C.1. Tratamiento antibiótico inadecuado	
C.2. Terapias adyuvantes	
C.3. Retirada de dispositivos	
5.F.2. ¿La resistencia a meticilina condiciona una mayor mortalidad en la meningitis estafilocócica?	191
F.2.A.¿Son más virulentas las cepas de SAMR?.	192
F.2.B. ¿Es más grave la enfermedad de base en los SAMR?	194
F.2.C. ¿Es la respuesta terapéutica inferior en los SAMR?	196
C.1. Tratamiento antibiótico empírico adecuado.	
C.2. Fallos terapéuticos con la vancomicina.	
5.G. Limitaciones al estudio	203
VI. CONCLUSIONES.	205
VII. BIBLIOGRAFÍA.	209
VIII. ANEXOS.	251
IX. PUBLICACIONES DERIVADAS	263

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Tabla 1.1.	Antibióticos utilizados para tratamiento de infecciones por <i>S.aureus</i>	37
Tabla 1.2.	Incidencia y mortalidad de la meningitis por MSA en series históricas	47
Tabla 1.3.	MSA: características epidemiológicas y clínicas de series generales	49
Tabla 1.4.	MSA: características epidemiológicas y clínicas de series hematógenas o comunitarias	50
Tabla 1.5.	Diagnóstico de MSA: Datos de series generales	51
Tabla 1.6.	Diagnóstico de MSA: datos de series de infecciones hematógenas o comunitarias	51
Tabla 1.7.	Penetración en LCR de los antibióticos utilizados en infecciones por <i>S.aureus</i>	59
Tabla 1.8.	Tasas de mortalidad de las meningitis bacterianas	62
Tabla 1.9.	Factores pronósticos de mortalidad en la meningitis bacteriana	69
Tabla 1.10.	Factores pronósticos de mortalidad en la MSA	70
Tabla 1.11.	M-SAMR: Características epidemiológicas, clínicas, de diagnóstico y evolución	73
Tabla 4.1.	Gravedad de la enfermedad de base (McCabe-Jackson): Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	105
Tabla 4.2.	Patología de base neuroquirúrgica, neurológica y médica: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	108
Tabla 4.3.	Infección estafilocócica asociada: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	109
Tabla 4.4.	Factores de riesgo: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	110
Tabla 4.5.	Factores predictivos de meningitis por SAMR: Estudio comparativo SAMR y SAMS	111
Tabla 4.6.	Manifestaciones clínicas: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	113

Tabla 4.7.	Complicaciones: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	113
Tabla 4.8.	Estudio citoquímico: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	114
Tabla 4.9.	Resistencia a antibióticos: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	117
Tabla 4.10.	Microorganismos aislados en meningitis polimicrobianas: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	118
Tabla 4.11.	Antibioterapia empírica: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	120
Tabla 4.12.	Antibioterapia definitiva: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	122
Tabla 4.13.	Terapia adyuvante: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS	123
Tabla 4.14.	Factores pronósticos de mortalidad en MSA	129
Tabla 4.15.	Estudio mutivariante de mortalidad en MSA(modelo predictivo)	130
Tabla 4.16.	Estudio multivariante de mortalidad en MSA(modelo estimativo)	130

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 4.1.	Etiología de los 300 episodios de meningitis agudas bacterianas (Hospital Ramón y Cajal 1991-2005)	104
Figura 4.2.	Incidencia anual de casos de MSA: (Hospital Ramón y Cajal)	104
Figura 4.3.	Estudio comparativo de supervivencia en meningitis SAMR y SAMS (Kaplan-Mayer): tiempo tras diagnóstico(días)	125
Figura 8.1	Series comparativas de mortalidad en bacteriemias por S. aureus	253
Figura 8.2	Puntos de corte de Sensibilidad de S. aureus para los diferentes antibióticos	260
Figura 8.3.A.	Estudio comparativo de meningitis posquirúrgica y espontánea (I) : datos clínicos y epidemiológicos1	261
Figura 8.3.B.	Estudio comparativo de meningitis posquirúrgica y espontánea(II) : datos diagnóstico, Tratamiento y evolución	262

ADVP	Adictos a drogas por via parenteral
ATBs	Antibiótico(s)
BGN	Bacterias Gram negativas
BGP	Bacterias Gram positivas
C-SAMR	<i>S. aureus</i> resistente meticilina comunitario
CLSI	Instituto de standards clínicos y de laboratorio
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CMB	Concentraci3n mínima bactericida
DNA	Acido desoxirribonucleico
DVE	Derivaci3n ventricular externa
DVP	Derivaci3n ventrículo-peritoneal
ECN	Estafilococcus coagulasa negativo
HRC	Hospital Ramón y Cajal
H-SAMR	<i>S. aureus</i> resistente meticilina hospitalario
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LPV	Leucocidina Panton-Valentine
MSA	Meningitis por <i>S. aureus</i>
MQ	Meningitis postquirúrgica
ME	Meningitis espontánea
M-SAMR	Meningitis por <i>S. aureus</i> resistente a meticilina
M-SAMS	Meningitis por <i>S. aureus</i> sensible a meticilina
PBP_s	Proteínas de uni3n de penicilina
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SCC_{mec}	Cassette cromosómica estafilocócica
SNC	Sistema nervioso central
TCE	Traumatismo cráneo-encefálico
TAC	Tomografía axial computarizada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

I. INTRODUCCIÓN 25

1.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Staphylococcus aureus es una bacteria de gran importancia en patología humana. La descripción clásica de la enfermedad estafilocócica y el papel de esta bacteria en la sepsis y en la formación de abscesos se debe a Sir Alexander Ogston a finales del siglo XIX (1). Ya en 1956, Garrod y Waterworth describían la multirresistencia de *S. aureus* como el evento más relevante en la práctica médica hospitalaria del Reino Unido (2). Es difícil enfatizar suficientemente la importancia de *S. aureus* resistente a la meticilina como patógeno nosocomial: su virulencia, dificultad de tratamiento y capacidad para ocasionar brotes epidémicos mantenidos le convierten en la bacteria de mayor relevancia epidemiológica y clínica dentro de los hospitales.

S. aureus es un microorganismo Gram positivo que pertenece a la familia de *Micrococcaceae*, que forma cadenas o “racimos”, con metabolismo aerobio y anaerobio facultativo. En el medio agar sangre crecen formando colonias características de aspecto dorado rodeadas de un halo de beta-hemólisis o hemólisis completa (3). El género *Staphylococcus* incluyen 32 especies distintas, donde sólo unos pocos son patógenos. Los *S. aureus* generalmente son catalasa positivos y tienen capacidad para coagular el plasma, que los diferencia del resto de estafilococos coagulasa negativos (ECN) (4). Los más virulentos en humanos incluyen el *S. aureus* y *S. lugdunensis*. *S. epidermidis* y *S. saprofiticus* son menos agresivos y responsables de las infecciones relacionadas con dispositivos y tracto urinario.

1.1.1 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS.

A. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.

La identificación microbiológica de *S. aureus* es sencilla dado que crece bien en medios habituales como agar sangre o medio líquido enriquecido y se reconoce fácilmente en la tinción de Gram (5). El crecimiento se produce de forma rápida en 18-24 horas, pero precisan ser reincubados 2-3 días para distinguirlos por la morfología de las colonias. El método de referencia para determinar la sensibilidad de *S. aureus* a los antibióticos (ATBs) es la microdilución en caldo, que permite determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI), aunque muchos laboratorios utilizan la difusión en disco de forma paralela. El *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) recomienda un inóculo de 10⁵ unidades formadoras de colonias/ml en medio de Müller-Hinton suplementado con cloruro sódico al 2%, incubación a 33-35°C durante 24 horas, utilizando para su interpretación puntos de corte previamente definidos (6). En función de la sensibilidad a las penicilinas antiestafilocócicas como la cloxacilina (o la meticilina en el pasado), las cepas de *S. aureus* se han clasificado clásicamente como *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS) o *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR).

28

S. aureus se considera sensible a cloxacilina si la CMI es ≤ 2 mg/l y resistente si la CMI es ≥ 4 mg/l. Los puntos de corte para meticilina son diferentes. Diversos factores pueden interferir en la expresión de la resistencia. Para mejorar la detección fenotípica de las cepas resistentes, la mayoría de laboratorios utiliza una técnica de confirmación mediante siembra de gran inóculo (10⁵ unidades formadoras de colonias/ml en medio de Müller-Hinton) con disco de 6 mg/l de oxacilina, enriquecido con cloruro sódico al 4% incubado a 30°C durante 24 horas. Se

considera resistente cualquier crecimiento mayor de una colonia. En la mayoría de laboratorios se utilizan sistemas automáticos de microdilución (9-12). En caso de que los métodos convencionales presenten resultados equívocos se pueden emplear técnicas moleculares, que permiten determinar patógenos y patrones de resistencia (13-15). Son rápidos, pero requieren tecnología sofisticada, por lo que habitualmente no se utilizan en los laboratorios de microbiología clínica (13-15).

B.MECANISMOS DE RESISTENCIA

S. aureus posee gran número de elementos de ácido desoxirribonucleico (DNA) móvil también conocidos como *cassettes* genómicas que contienen determinantes específicos de virulencia y de resistencia antibiótica (16,17). La presencia de estos elementos móviles permite su transferencia genética horizontal y el intercambio con otros microorganismos. *S. aureus* ha desarrollado virtualmente resistencia a todas las clases de antibióticos disponibles, con mecanismos a diferentes niveles (18):

- 1) Inhibidores de la pared celular: beta-lactámicos y glucopéptidos.
- 2) Inhibidores de síntesis proteica: macrólidos, estreptograminas, lincosaminas, aminoglucósidos, tetraciclinas, ácido fusídico y oxazolidinonas.
- 3) Inhibidores de ácido ribonucleico-polimerasa: rifampicina.
- 4) Inhibidores de DNA girasa: quinolonas.
- 5) Antimetabolitos: cotrimoxazol.

B.1. RESISTENCIA A METICILINA

El principal mecanismo de resistencia a meticilina es la denominada resistencia intrínseca, que requiere la expresión del gen *mecA*. El componente estructural del gen *mecA* codifica la síntesis de proteínas de unión a penicilina de clase 2a (PBP2a) que determina la resistencia a meticilina y demás beta-lactámicos incluyendo inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas y carbapenemes (19,20).

Las PBPs son peptidasas localizadas en la membrana bacteriana que catalizan la unión de polímeros de peptidoglicano durante la síntesis de la pared celular. Las cepas con alto nivel de resistencia a meticilina producen PBPs de baja afinidad por los beta-lactámicos (PBP2a), lo que permite mantener su función y generar un peptidoglicano estable en presencia del ATB (21). Se considera que las cepas de SAMR han evolucionado desde cepas de ECN mediante la adquisición de un elemento genético móvil denominado *SCCmec* (*cassette* cromosómica estafilocócica), que porta el complejo genético *mecA* y otros genes de resistencia frente a ATBs no beta-lactámicos. La mayoría de los clones hospitalarios de SAMR (H-SAMR) se asocian con *SCCmec* tipos I, II y III, y son resistentes a múltiples ATBs, mientras que la mayoría de los clones comunitarios de SAMR (C-SAMR) son de tipo IV o V y suelen ser más sensibles a ATBs (22). A pesar de la presencia del gen *mecA* en todas las cepas de SAMR, la expresión fenotípica de resistencia a meticilina es muy variable: la mayoría son heterogéneas, de modo que, solo una pequeña población expresa resistencia. En las homogéneas la mayoría de la población de SAMR crece en presencia de altas concentraciones de fármaco (19).

B.2. RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS

La resistencia a glucopéptidos en SAMR ha surgido como una grave amenaza desde que en 1988 se detectó la resistencia a vancomicina en enterococos (23). En 1997, Hiramatsu describió el primer aislamiento de una cepa con CMI a vancomicina de 8 mg/l en una infección postcirugía cardíaca (24). Existen dos mecanismos de resistencia a los glucopéptidos:

- 1) *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina: CMI a vancomicina: 2-32 mg/l, secundaria a la selección ejercida por la vancomicina y que podría ser potencialmente superada aumentando la dosis. La presencia de cepas heterorresistentes es más prevalente de lo que se pensaba (25).
- 2) *S. aureus* con alta resistencia a vancomicina: CMI a vancomicina >32 mg/l, relacionada con la adquisición del gen VanA. El primer caso humano fue descrito en un paciente en hemodiálisis con infección previa por SAMR y se han publicado un total de 6 casos a nivel mundial (26).

1.1.2. INFECCIONES PRODUCIDAS POR S. AUREUS

S. aureus es uno de los principales microorganismos implicados en infección cutánea, pulmonar, osteoarticular e intravascular (26,27). Aunque inicialmente localizadas con frecuencia pueden originar bacteriemia. En los siguientes apartados describimos las más importantes.

A. BACTERIEMIA Y SEPSIS

S. aureus es una de las bacterias que con más frecuencia produce bacteriemia tanto nosocomial como comunitaria. En la bacteriemia comunitaria el origen más frecuente es cutáneo y más raramente pulmonar. En pacientes hospitalizados, la infección asociada a catéter es la causa más frecuente de bacteriemia. La presentación clínica es inespecífica pero con frecuencia evoluciona a sepsis, shock séptico y muerte. También pueden aparecer complicaciones infecciosas a distancia, especialmente a nivel osteoarticular, renal y pulmonar (28-30).

A pesar de los extraordinarios avances en la antibioterapia, la mortalidad global de la bacteriemia estafilocócica es muy elevada (11-43%) (31). Entre los factores relacionados con un peor pronóstico se encuentran la edad avanzada, la persistencia de un foco de infección no drenado y la bacteriemia de origen endocárdico, neurológico o pulmonar.

B. ENDOCARDITIS

S. aureus es la causa más frecuente de endocarditis infecciosa aguda, con una frecuencia que oscila entre 25-35% y con una mortalidad elevada (20-25%) (32). Afecta con mayor frecuencia a válvulas izquierdas. Se han descrito dos entidades bien diferenciadas desde el punto de vista epidemiológico, clínico y pronóstico (33): 1) endocarditis izquierda (mitral o aórtica) que

suele aparecer en adultos con valvulopatía y se asocia con una elevada incidencia de complicaciones embólicas o neurológicas y condiciona una mortalidad próxima al 50%, y 2) endocarditis derecha (tricúspide) que suele afectar a pacientes jóvenes, adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), sin valvulopatía previa y se asocia a menor mortalidad. También es una de las principales causas de endocarditis protésica en pacientes con bacteriemia secundaria a catéter y puede tener un curso fulminante con una mortalidad del 40-56% (34).

C. NEUMONÍA

La neumonía estafilocócica puede producirse por inhalación o por siembra hematógena (35,36). La forma comunitaria suele aparecer después de un proceso gripal o en pacientes con fibrosis quística previamente colonizados mientras que la nosocomial se relaciona con la ventilación mecánica y otros factores como coma, traumatismo craneoencefálico (TCE) o insuficiencia renal crónica. La forma hematógena es menos frecuente y se produce en el contexto de endocarditis tricúspide, tromboflebitis séptica o infección de marcapasos (37).

D. OSTEOARTICULARES

La osteomielitis hematógena del niño es una infección relativamente frecuente que suele afectar a los huesos largos y cursar con bacteriemia. Sin embargo, en los adultos es más frecuente la espondilitis (38). La osteomielitis por contigüidad suele tener un curso indolente y aparece como complicación de cirugía ortopédica o traumatismo. La artritis séptica es especialmente frecuente en pacientes ADVP, con artritis reumatoide, terapia con corticoides intra-articulares, traumatismos penetrantes o como complicación de cirugía protésica (39,40).

E. CUTÁNEAS Y DE PARTES BLANDAS

Las infecciones cutáneas son las más frecuentes, pudiendo causar infecciones superficiales (foliculitis, furúnculo, ántrax, impétigo e hidrosadenitis supurativas) o invasivas afectando al tejido celular subcutáneo (celulitis, linfangitis), fascia (fascitis) o músculo (piomiositis), con tendencia a formar abscesos. También es responsable de infecciones de herida quirúrgica y de úlceras crónicas (de decúbito y pie diabético) (41).

F. URINARIAS

Son muy infrecuentes y se relacionan con manipulación urológica (vía ascendente) o son secundarias a bacteriemia (42).

G. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se han descrito diversas formas de infecciones del sistema nervioso central (SNC) como el absceso cerebral (asociado a bacteriemia, infecciones contiguas, trauma o cirugía) o el empiema subdural o epidural. La meningitis es el tema central de nuestro estudio y se describe con detalle en un apartado posterior.

H. SÍNDROMES CAUSADOS POR TOXINAS

Existen varias entidades clínicas causadas por toxinas estafilocócicas entre las que se encuentran el síndrome de la piel escaldada estafilocócica (dermatitis exfoliativa infantil), el clásico síndrome del shock tóxico (relacionado con el uso de tampones higiénicos) que cursa con exantema descamativo y shock, así como la toxoinfección alimentaria secundaria a la ingesta de alimentos contaminados (43,44).

1.1.3. TRATAMIENTO

A. ANTIBIOTERAPIA

Los beta-lactámicos son los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* causadas por cepas sensibles, siendo las penicilinas sintéticas anti-estafilocócicas como cloxacilina, oxacilina o nafcilina las más utilizadas. La cloxacilina es el fármaco utilizado habitualmente en España. En pacientes con alergia tardía a penicilina, las cefalosporinas de primera generación como cefazolina o cefalotina pueden ser alternativas aceptables. En la **tabla 1.1** se muestran los ATBs más utilizados según la entidad clínica.

La evidencia clínica ha demostrado que la eficacia de los glucopéptidos es inferior a la de los beta-lactámicos en infecciones causadas por SAMS, por lo que los glucopéptidos solo deben emplearse en el tratamiento de infecciones por SAMR o en pacientes alérgicos a beta-lactámicos (45). La mayoría de las infecciones invasivas graves por SAMS como bacteriemia, endocarditis o neumonía, deben recibir inicialmente tratamiento intravenoso con cloxacilina o cefazolina, que han mostrado una excelente eficacia.

Sin embargo, en infecciones causadas por SAMR, las opciones terapéuticas son menos satisfactorias. En general, para infecciones moderadas o graves se considera a la vancomicina el fármaco de primera elección. La teicoplanina constituye una alternativa adecuada excepto para endocarditis e infecciones del SNC.

Los pacientes que no toleran vancomicina o teicoplanina son habitualmente tratados con quinolonas, cotrimoxazol, clindamicina o minociclina aunque los resultados son peores (46). En los últimos años se han introducido tres nuevos ATBs activos frente a SAMR: quinupristina/dalfopristina, linezolid y

daptomicina, que han mostrado una eficacia aceptable en diversas infecciones estafilocócicas y representan una alternativa adecuada a los glucopéptidos para el tratamiento de infecciones como la neumonía (linezolid) o la bacteriemia (daptomicina).

A.1. TERAPIA COMBINADA

En determinadas infecciones se han empleado combinaciones de ATBs con el fin de aumentar la actividad bactericida o prevenir el desarrollo de resistencias. La gentamicina y la rifampicina son los fármacos que con mayor frecuencia se emplean en combinación, aunque es discutible su beneficio clínico. Existen algunos estudios que han observado un aumento de interacciones y hepatotoxicidad con rifampicina y de nefrotoxicidad con gentamicina (47,48).

En la endocarditis suelen asociarse aminoglucósidos en los primeros días de tratamiento, observándose una resolución más rápida de la bacteriemia pero sin beneficio sobre la supervivencia (49). En las endocarditis protésicas se asocian aminoglucósidos y rifampicina apoyados en los resultados de pequeños estudios retrospectivos (50).

A.2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento depende de la gravedad y localización de la infección. En la bacteriemia y neumonía se recomienda un mínimo de 2 semanas y se prolonga a 4-6 semanas en las formas complicadas (51). En endocarditis, artritis y osteomielitis entre 4 y 8 semanas y en las infecciones cutáneas pueden utilizarse pautas cortas de ATBs orales (52-54).

B. CONTROL DEL FOCO DE INFECCIÓN

En determinadas infecciones estafilocócicas es esencial el drenaje precoz de los abscesos, el desbridamiento de heridas y retirada de dispositivos como catéteres, sondas u otro tipo de material protésico (55-58).

Tabla 1.1.

Antibióticos utilizados en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*.

			Pauta		
	Tipo	Alergia a penicilina	intravenosa	Pauta oral	Duración
Bacteriemia asociada a catéter y celulitis	SAMS	No alérgico	Cloxacilina	Cloxacilina	2 semanas
		Alergia menor	Cefalotina	Cefalexina	2 semanas
		Alergia grave	Cefazolina		2 semanas
			Vancomicina	Rifampicina + ciprofloxacino o ácido fusídico	2 semanas
	SAMR	Cualquier situación	Vancomicina	Rifampicina + ciprofloxacino o ácido fusídico	2 semanas
Artritis, osteomielitis y neumonía	SAMS	No alérgico	Cloxacilina	Cloxacilina	2 semanas
		Alergia menor	Cefalotina	Cefalexina	4 semanas
		Alergia grave	Cefazolina		4 semanas
			Vancomicina	Rifampicina + ciprofloxacino o ácido fusídico	4 semanas
	SAMR	Cualquier situación	Vancomicina	Rifampicina + ciprofloxacino o ácido fusídico	2 semanas
	C- SAMR	Cualquier situación	Clindamicina	Clindamicina	4 semanas
Endocarditis	SAMS	No alérgico	Cloxacilina	No recomendado	4-6 semanas
		Alergia	Vancomicina	No recomendado	4-6 semanas
	SAMR	Cualquier situación	Vancomicina	No recomendado	4-6 semanas
Meningitis	SAMS	No alérgico	Cloxacilina	No recomendado	2 semanas
		Alergia	Vancomicina	No recomendado	2 semanas
	SAMR	Cualquier situación	Vancomicina	No recomendado	2 semanas

1.2. S. AUREUS RESISTENTE A METICILINA

1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros beta-lactámicos estables frente a la penicilinasa (cefalosporinas, meticilina y nafcilina) se desarrollaron en la década de los 50. La primera penicilina semisintética fue la meticilina, introducida en 1959 y tan sólo un año después ya se había descrito la primera cepa resistente (59). Las primeras cepas de SAMR fueron descritas en Europa a principios de los 60. Con la mejora de los sistemas de control de infección se redujo su prevalencia a principios de los 70, pero a finales de la década se observó un incremento en Australia, Irlanda y Estados Unidos que posteriormente se generalizó, aunque con amplias variaciones geográficas (60). Así, por ejemplo, en Europa las tasas de prevalencia más elevadas se detectan en Italia (58%), Portugal (54%) y España (33%), mientras que en países como Holanda y Dinamarca son más bajas (5%) (61). La resistencia a meticilina constituye en la actualidad un fenómeno global con tasas muy elevadas en países como Taiwán (71%), Japón (60%) o Estados Unidos (25%) (61-64).

1.2.2. PATOGÉNESIS

SAMR puede ser dividido en dos grupos genotípicamente diferentes desde el punto de vista clínico y epidemiológico:

1. H-SAMR (SAMR hospitalario, nosocomial o asociado a cuidados de salud): portador de *cassettes* genómicos de gran tamaño (SCC*mec* tipo I-III) que codifican varios genes de resistencia. Muchos aislamientos clínicos presentan un genotipo agr- que condiciona menor virulencia (65) y que rara vez causan enfermedad en personas sin factores de riesgo (66). Su prevalencia ha aumentado, siendo los hospitales su principal reservorio, especialmente las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde los pacientes se concentran en un espacio físico reducido y son sometidos a múltiples técnicas y desde donde se diseminan rápidamente por el hospital (67).

Los residentes en instituciones sanitarias suelen estar infectados por SAMR importado del hospital (68).

2. C-SAMR (SAMR comunitario). En 1997 se publicaron los primeros casos comunitarios en niños sanos (69), que correspondían a un número limitado de clones con una *cassette* genómica de menor tamaño (SCC*mec* IV) y que codificaban la leucocidina de Panton-Valentine (LPV) (70). Se han asociado a la aparición de neumonía e infecciones cutáneas necrotizantes como fascitis y miositis (71-74). El clon USA 300 se ha expandido por Estados Unidos y Europa, produciendo infecciones más graves y se está introduciendo en el ámbito hospitalario (74-76).

1.2.3. FACTORES DE RIESGO DE RESISTENCIA A METICILINA

A. GENERALES

En una revisión reciente se ha observado que los factores de riesgo para SAMR son comunes con otros microorganismos destacando la edad avanzada, la gravedad de la enfermedad de base, la transferencia de pacientes entre instituciones, la estancia hospitalaria prolongada, la cirugía gastrointestinal, el trasplante, la presencia de catéteres venosos centrales y la exposición a ATBs de amplio espectro, especialmente cefalosporinas (77).

B. ESPECÍFICOS

En el caso particular de colonización por SAMR en pacientes ingresados en UCI se han identificado como principales factores de riesgo: edad avanzada, estancia prolongada en UCI, uso de múltiples ATBs, ventilación mecánica y uso de dispositivos como catéter venoso central, urinario y sonda nasogástrica (78). Otros estudios han mostrado factores adicionales como la infección previa por SAMR y la gravedad de la enfermedad de base (79).

B.1. COLONIZACIÓN

Un 15% de los pacientes colonizados por *S. aureus* en el momento del ingreso presentan bacteriemia durante la evolución de su enfermedad, que parece ser más frecuente entre cepas de SAMR (20%) que SAMS (5%) (80,81). Se estima que un 30-60% de pacientes colonizados y críticamente enfermos desarrollan finalmente infección (79,82). Es importante destacar que la prevalencia de colonización es siempre mayor de la detectada por los sistemas de vigilancia.

B.2. ESTANCIA PROLONGADA

El tiempo de estancia en la UCI es el factor de riesgo más importante para la adquisición de SAMR y este riesgo aumenta cuando la estancia se prolonga (83).

B.3. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE

Se sabe que los pacientes con enfermedades de base graves, sobre todo los sometidos a cirugía o trasplante, son los que tienen mayor riesgo de infección por bacterias multirresistentes. Este aumento del riesgo se debe a la exposición a dispositivos invasivos y ATBs (77).

B.4. DISPOSITIVOS MÉDICOS

La cirugía y la presencia de ciertos dispositivos como catéteres vasculares (en bacteriemias) (84,85), sondas urinarias (en infecciones urinarias) (86), intubación (en neumonía) y derivaciones ventriculares (en meningitis) (87) aumentan el riesgo de forma más importante que la propia patología subyacente, por lo que el correcto manejo de los mismos sería la mejor estrategia preventiva (88).

B.5. ANTIBIÓTICOS

Su empleo modifica la flora bacteriana saprofita y condiciona mayor proporción de bacterias resistentes (89). Con respecto a SAMR, los pacientes tratados con cefalosporinas y quinolonas tienen mayor riesgo de infección (90) y es importante recordar en este sentido que el uso previo de un determinado ATB no condiciona necesariamente resistencia al mismo (91).

1.2.4. INFECCIONES INVASIVAS POR SAMR

Las infecciones por SAMR son prácticamente superponibles a las causadas por SAMS, destacando por su gravedad la neumonía necrotizante y la osteomielitis (92-95) y la alta frecuencia de bacteriemias (75%) (96).

A. BACTERIEMIA

S. aureus es la primera causa de bacteriemia nosocomial, siendo SAMR el responsable del 40-86% de los casos (97-100). Entre los principales factores de riesgo para presentar bacteriemia por SAMR se encuentran: sexo masculino, inmunodepresión, catéter venoso central y urinario, nutrición parenteral, empleo de beta-lactámicos e ingreso hospitalario prolongado (101,102). Otras series han identificado factores de riesgo adicionales como edad avanzada (103-106), traslado entre instituciones (103,105), exposición previa a ATBs (103,104,107), adquisición nosocomial (103,104,106) y diabetes mellitus tipo 1(103). Las bacteriemias por SAMR condicionan estancias hospitalarias más prolongadas (108,109) y aumento de los costes hospitalarios (104,110).

La tasa de mortalidad de la bacteriemia por SAMR es muy variable (20-64%) y depende en gran parte de la heterogeneidad de las poblaciones en que se ha estudiado (**Anexo 1**). Entre los principales factores de riesgo de mortalidad se encuentran: la

gravedad clínica del episodio expresada como shock séptico o fallo renal (111,112), la presencia de comorbilidades (111,113) y dispositivos tales como catéter central o ventilación mecánica. Algunos estudios han publicado una asociación entre resistencia a meticilina y aumento de la mortalidad (97, 114,115), que no se ha confirmado en otros (83, 111,116-118). Otros han sido controlados por potenciales factores de confusión como la edad (95,111,114,115), severidad de la enfermedad de base (95,111,114), adecuación de tratamiento ATB (95,111,114) y estancia hospitalaria previa a la infección (114,116).

Es sabido que los pacientes con bacteriemia por SAMR suelen tener comorbilidades más importantes y cuadros clínicos más graves (79, 83, 97, 101,104,106,111,114,118-120). Estos factores del huésped determinan un peor pronóstico global y dificultan la valoración del impacto real de la resistencia en la mortalidad. La mayoría de estudios recientes han intentado ajustar la mortalidad por la gravedad de la enfermedad de base y del episodio con resultados dispares, habiéndose observado asociación en unos (104,106,111,116,118) pero no en otros (112). En un intento de aclarar la controversia, un reciente meta-análisis que incluyó 31 series observó que la asociación entre resistencia a meticilina y mortalidad se mantenía después de ser ajustada por la gravedad de la enfermedad de base, siendo este exceso de mortalidad 1.97 veces superior (120). Así la presencia de SAMR condiciona un exceso de mortalidad que puede ser solo parcialmente explicado por la heterogeneidad de las series.

B. ENDOCARDITIS

S. aureus es una causa relativamente frecuente de endocarditis nosocomial, con elevada mortalidad (24-51%) (121-125). Existen pocas series de endocarditis por SAMR (121,123,124); suelen tener origen nosocomial y asociarse a catéter venoso central, cirugía o infección de herida quirúrgica. Cursa con bacteriemia persistente pero produce menos fenómenos embólicos que la endocarditis por SAMS (121-125). En una serie reciente se observó mayor

mortalidad de las cepas de SAMR que de SAMS (50% vs 9%) y estos hallazgos se relacionaron, según los autores con la presencia de comorbilidades y el tratamiento inadecuado, que podrían actuar como potenciales confusores (123). Del mismo modo, en la serie de Hill se destaca la importancia del tratamiento adecuado (ATB y/o cirugía) sobre la mortalidad (122).

C. NEUMONÍA

SAMR es responsable aproximadamente un 20% de neumonías hospitalarias y hasta un 50% de las asociadas a ventilación mecánica (126). La neumonía por SAMR ha sido clásicamente una infección nosocomial del paciente ingresado en UCI, pero en los últimos años se ha descrito infecciones comunitarias producidas por cepas de C-SAMR (127).

Como en el caso de la bacteriemia, también existe controversia sobre si la neumonía por SAMR condiciona mayor mortalidad. Un meta-análisis sobre neumonía por *S. aureus* asociada a ventilación mecánica mostró mayor mortalidad en el grupo de SAMR, pero los estudios en que la mortalidad se ajustó por la enfermedad de base y el tratamiento empírico no confirmaron tal asociación, pudiendo estar la mortalidad sobreestimada por la presencia de estos factores de confusión (128).

1.3. MENINGITIS POR *S. AUREUS*

Aunque conocida desde la era pre-antibiótica, la meningitis por *S. aureus* (MSA) es una entidad relativamente infrecuente. En los siguientes apartados se revisan sus características epidemiológicas, clínicas, así como su diagnóstico, tratamiento, evolución y factores pronósticos.

1.3.1. REVISIÓN HISTÓRICA

Existen pocas series publicadas en la era pre-antibiótica que describan las características de la MSA. En la revisión de Mulcare y Harter de 1962 se comunicaron 30 casos secundarios a infecciones no meníngeas, que se caracterizaban por su curso fulminante y elevada mortalidad (129). En la era post-antibiótica, la MSA se reveló como una complicación de diversos procedimientos neuroquirúrgicos, con un curso clínico más indolente y un pronóstico más favorable (130).

En los últimos años se han publicado varias series en las que la MSA suele clasificarse en dos formas clínicas bien diferenciadas: 1) Meningitis postquirúrgica (MQ) y 2) Meningitis espontánea (ME), según los antecedentes de patología neuroquirúrgica, habiéndose observado importantes diferencias en el curso clínico y el pronóstico entre ambas entidades (129-152).

1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus es causa infrecuente de meningitis en niños y adultos, representando un 1-10% de las meningitis bacterianas (131-153). La mayoría de series sugieren que está aumentando su incidencia (147,154), aunque un reciente estudio danés ha mostrado el descenso de la incidencia de la MSA hematógena (151). En la **tabla 1.2** se resumen los datos de incidencia de la MSA de las principales series de la literatura.

Es más frecuente en varones (44-70%) (143-153) y puede presentarse en todas las edades de la vida, aunque es común en adultos (145). Un estudio epidemiológico realizado en los años 80 detectó una elevada proporción de casos pediátricos (50%), especialmente neonatos de bajo peso, prematuros y con anomalías congénitas del SNC (145,146,156).

1.3.3. PATOGENIA

La MQ aparece como complicación de la patología neuroquirúrgica como TCE, neurocirugía, fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) o dispositivos de derivación del LCR. Es la forma más frecuente y aparece en jóvenes sin patología médica subyacente (146,157).

46

La ME es secundaria a diseminación por vía hematógena de diversas infecciones estafilocócicas no meníngeas como endocarditis (21-36%) y osteomielitis (12-18%), o bien por contigüidad desde focos parameníngeos como espondilitis y absceso epidural o subdural (145,148,151). Suele ser de origen comunitario, acompañarse de bacteriemia (146,157) y aparecer en individuos de mayor edad, con patología subyacente en los que existe mayor riesgo de colonización (145,148).

Tabla 1.2.

Incidencia y mortalidad de la meningitis por *S. aureus* en series históricas

Estudio	Periodo de estudio	Nº casos total	Nº casos <i>S. aureus</i>	Incidencia <i>S. aureus</i>	Mortalidad <i>S. aureus</i>
Carson, 1956	1944-1953	354	6	1,7%	-
Studdert, 1958	1949-1956	115	7	6,1%	14%
Hyland, 1959	1947-1956	160	14	8,8%	50%
Eigler, 1961	1948-1957	294	23	7,8%	22%
Mulcare, 1962	1935-1942	329	5	1,5%	100%
Mulcare, 1962	1949-1959	308	8	2,6%	25%
Forbes, 1962	1955-1961	281	5	1,8%	-
Quaade, 1962	1949-1959	658	10	1,5%	60%
Swartz, 1965	1956-1962	207	13	6,3%	77%
Fraser, 1973	1935-1970	167	4	2,4%	-
Finland, 1977	1935-1972	572	42	7,3%	64%
Geiseler, 1980	1954-1976	1316	11	0,8%	27%
Bohr, 1983	1966-1976	875	19	2,2%	21%
Roberts, 1983	1956-1981	710	21	3,0%	14%
Fong, 1984	1966-1981	38	38	-	39%
Gordon, 1985	1976-1984	10	10	-	30%
Schlesinger, 1987	1956-1981	363	33	5,8%	21%
Kim, 1989	1972-1982	28	28	-	35%
Falcó, 1990	1982-1987	16	16	-	37%
Jensen, 1993	1986-1989	104	104	-	34%
Lerche, 1995	1966-1989	1830	44	2,4%	43%
Pintado, 2002	1991-2000	244	25	10,2%	27%
Pedersen, 2005	1991-2000	96	96	-	56%
Aguilar, 2010	1999-2008	33	33	4,9%	36%

1.3.4. CLÍNICA

Su curso clínico es habitualmente agudo y el tiempo medio de evolución de los síntomas suele ser corto, con una media de 3 días (2,8-3,4 días) (145,148-151). En las **tablas 1.3 y 1.4** se resumen las características clínicas de las principales series de MSA, tanto generales como hematógenas o comunitarias.

La fiebre es el síntoma más habitual (70-98%), seguido por la alteración del estado mental (75-98%) y los signos meníngeos (45-75%). La frecuencia de déficit neurológico focal, crisis convulsiva, exantema, coagulopatía grave y shock séptico es muy variable en los distintos estudios. Como se observa en las **tablas 1.3 y 1.4**, la presentación clínica de la MSA espontánea es similar a la de otras meningitis agudas bacterianas, aunque la alteración del estado mental y el déficit focal suelen ser más frecuentes (154). La MQ suele ser más insidiosa que la ME, con menor frecuencia produce alteración de estado mental, signos meníngeos y exantema, pero tiene mayor incidencia de déficit neurológico focal (150).

1.3.5. DIAGNÓSTICO

48

Las alteraciones citoquímicas del LCR no difieren de otras meningitis purulentas (140). En la MQ es habitual una menor respuesta inflamatoria del LCR, hallazgo habitual en infecciones asociadas a derivación (142,150,158). En las **tablas 1.5 y 1.6** se describen los principales hallazgos del LCR en las principales series de MSA.

La tinción de Gram del LCR es un método contrastado para el diagnóstico de la meningitis que debe realizarse de forma rutinaria, pues permite orientar su etiología y el tratamiento empírico (159). La

sensibilidad global es del 67% y la especificidad del 99%, dependiendo de la experiencia del observador y la etiología de la meningitis (160). Así, su sensibilidad es excelente en meningitis meningocócica y neumocócica (81-93%) pero menor en meningitis por enterococo (45%) y *Listeria* (20-33%) (150,160,161). Su sensibilidad en MSA es generalmente baja (menor del 50%) (**tablas 1.5 y 1.6**). La bacteriemia es un fenómeno frecuente en la MSA (44-100%) (**tablas 1.5 y 1.6**), siendo más habitual en las ME (60-100%) (144,148,149) que en las MQ (0-37%) (143,144,147,150).

Tabla 1.3.

MSA: Características epidemiológicas y clínicas en series generales

Variable	Pintado (2002)	Fong (1984)	Schlesinger (1987)	Roberts (1983)	Kim (1989)	Falcó (1990)
Número de casos	44	38	33	21	20	16
Incidencia	10%	•	6%	3%	•	•
Edad media (años)	•	47	•	•	52	43
Varones	52%	66%	51%	•	60%	56%
Neurocirugía	63%	60%	55%	62%	35%	56%
Patología médica	50%	-	48%	•	45%	•
Nosocomial	41%	60%	•	•	•	•
Infección asociada	50%	•	36%	33%	40%	25%
Clínica						
Fiebre	84%	89%	70%	95%	90%	94%
Alteración mental	52%	•	75%	71%	80%	•
Signos meníngeos	41%	76%	45%	81%	60%	62%
Cefalea	64%	•	50%	•	30%	56%
Déficit focal	16%	26%	50%	•	35%	•
Shock séptico	16%	•	•	•	•	19%
Coma	7%	18%	•	•	•	50%
Exantema	7%	•	17%	•	20%	•
Crisis convulsiva	2%	•	•	•	15%	6%
Coagulopatía	•	•	19%	•	•	12%

Tabla 1.4.

MSA: Características epidemiológicas y clínicas en series de infecciones hematógenas o comunitarias.

Variable	Pintado (2002)	Fong (1984)	Schlesinger (1987)	Roberts (1983)	Kim (1989)	Falcó (1990)
Número de casos	96	43	28	10	9	21
Incidencia	•	9%	2%	•	1%	5%
Edad media (años)	67	67	52	57	57	56
Varones	44%	49%	53%	70%	44%	81%
Neurocirugía	0%	0%	0%	0%	22%	0%
Patología médica	73%	81%	50%	100%	67%	95%
Nosocomial	10%	0%	0%	0%	0%	29%
Infección asociada	60%	35%	57%	100%	89%	71%
Clínica						
Fiebre	85%	98%	96%	90%	89%	86%
Alteración mental	74%	98%	75%	100%	56%	76%
S. meníngeos	65%	71%	75%	90%	67%	24%
Cefalea	24%	40%	•	60%	•	14%
Déficit focal	19%	34%	•	•	22%	14%
Shock	•	35%	25%	30%	•	57%
Coma	•	•	•	20%	22%	•
Exantema	20%	17%	35%	•	22%	•
Crisis	4%	12%	25%	•	•	5%
Coagulopatía	•	•	7%	•	•	•

Tabla 1.5.

Diagnóstico de la MSA: Datos de series generales.

Variable	Pintado (2002)	Fong (1984)	Schlesinger (1987)	Roberts (1983)	Kim (1989)	Falcó (1990)
Número de casos	44	38	33	21	20	16
LCR*						
Pleocitosis	85%	100%	•	•	88%	100%
Hiperproteínorraquia	85%	96%	•	•	86%	73%
Hipoglucorraquia	30%	50%	27%	•	67%	58%
Cultivo (+)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Gram (+)	29%	31%	20%	60%	62%	44%
Hemocultivo (+)	54%	44%	57%	•	67%	44%
Mortalidad	27%	39%	21%	14%	50%	37%
SAMR	14%	0%	18%	0%	5%	19%

Tabla 1.6.

Diagnóstico de la MSA: Datos de series de infecciones hematógenas o comunitarias.

Variable	Pintado (2002)	Fong (1984)	Schlesinger (1987)	Roberts (1983)	Kim (1989)	Falcó (1990)
Número de casos	96	43	28	10	9	21
LCR*						
Pleocitosis	•	34%	•	•	89%	•
Hiperproteínorraquia	•	67%	•	100%	89%	•
Hipoglucorraquia	•	82%	•	•	•	•
Cultivo (+)	73%	98%	95%	100%	100%	100%
Gram (+)	27%	40%	82%	50%	44%	14%
Hemocultivo (+)	100%	81%	79%	100%	100%	76%
Mortalidad	56%	56%	43%	30%	67%	43%
SAMR	1%	0%	0%	0%	0%	48%

* Los criterios de definición de pleocitosis, hiperproteínorraquia e hipoglucorraquia han sido distintos en las series.

1.3.6. TRATAMIENTO

En el tratamiento de la meningitis es esencial el empleo de ATBs bactericidas por vía intravenosa a dosis elevadas (163). La farmacocinética en el LCR es compleja y la penetración depende de un gran número de factores como el peso molecular, liposolubilidad, unión a proteínas, actividad de bombas a nivel capilar y de plexos coroideos y el grado de inflamación meníngea (164). La esterilización del LCR depende de la concentración mínima bactericida (CMB) de la bacteria causante, siendo necesario alcanzar concentraciones al menos diez veces superiores a la CMB90 para lograr la esterilización. Las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, fluoroquinolonas, vancomicina y rifampicina son los ATBs en que esta relación es más favorable (164).

Otros aspectos fármacodinámicos importantes son la actividad bactericida dependiente del tiempo (en beta-lactámicos) o de la concentración (en quinolonas y aminoglucósidos) y, en el caso de vancomicina, de ambas (165). Para complicar aún más las cosas, la formación de biocapas en determinadas infecciones asociadas a material protésico dificulta la actividad de los aminoglucósidos y los glucopéptidos (166).

A. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ESPECÍFICO

52

La MSA es una infección infrecuente y no existen ensayos clínicos que hayan permitido establecer su tratamiento óptimo (145). La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda utilizar cloxacilina o nafcilina en la meningitis por SAMS (M-SAMS), siendo vancomicina y meropenem los fármacos alternativos (167).

En pacientes que no responden al tratamiento inicial con cloxacilina o vancomicina es una práctica común asociar rifampicina, aunque no existen ensayos que demuestren el beneficio de esta combinación. Para la meningitis por SAMR (M-SAMR) se recomienda utilizar vancomicina, siendo cotrimoxazol y linezolid los fármacos alternativos (167). Tanto la flucloxacilina como la vancomicina penetran adecuadamente en LCR si existe inflamación meníngea, aunque con una gran variabilidad individual (167,168). En la **tabla 1.7** se resumen los datos de actividad de los principales ATBs, cuyos aspectos farmacodinámicos y clínicos se comentan a continuación.

A.1. PENICILINA

Aunque existe amplia experiencia de la eficacia de la penicilina en el tratamiento de la meningitis neumocócica y meningocócica, en la práctica ha sido sustituida por las cefalosporinas de tercera generación en la terapia empírica de las meningitis (163,165). La experiencia de MSA con penicilina es escasa, pero favorable (142,151).

A.2. PENICILINAS ANTISTAFILOCÓCICAS

Nafcilina, flucoxacilina y cloxacilina han sido los ATBs más utilizados en la M-SAMS con resultados generalmente favorables, con una respuesta que oscila entre el 61% y el 100% (142,143).

A.3. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) son ATBs fundamentales en la terapia empírica de la meningitis en niños y adultos (169). Las cefalosporinas con actividad frente a *P. aeruginosa* como cefepime o ceftazidima forman parte, junto a vancomicina, de las pautas empíricas de la meningitis postquirúrgica en las que están habitualmente implicados *S. aureus*, ECN y bacterias Gram negativas (BGN). El perfil farmacodinámico de cefepime es superior al de ceftriaxona en meningitis neumocócica y existe experiencia favorable en el tratamiento de meningitis en niños y adultos (165,170). Aunque la eficacia de cefalosporinas en el tratamiento de la MSA es tema de controversia, existen datos favorables con cefuroxima en meningitis por SAMS (171).

A.4. VANCOMICINA

La vancomicina ha sido el fármaco más utilizado en el tratamiento de infecciones por SAMR. Aunque su penetración a nivel de LCR es escasa, alcanza niveles adecuados en presencia de inflamación meníngea (5-22%). La vancomicina se ha utilizado en meningitis por bacterias Gram positivas (BGP) como neumococo resistente a penicilina, enterococo y ECN (167). Se han descrito fracasos en meningitis por neumococo resistente a penicilina cuando se administran dosis bajas o con terapia adyuvante con dexametasona por su menor penetración al disminuir la inflamación meníngea (172).

Por su actividad frente a ECN y *S. aureus*, la vancomicina es un ATB esencial en la terapia empírica de meningitis postquirúrgicas, postraumáticas y asociadas a derivación (167). La vancomicina ha sido el fármaco más utilizado en la M-SAMR con una respuesta que oscila entre el 60% y el 100% (150,164, 173,174).

A.5. TEICOPLANINA

Se ha utilizado en meningitis por BGP pero la experiencia clínica es todavía muy limitada. En un estudio sobre meningitis no estafilocócica, los niveles en LCR tras una única dosis del fármaco eran solo de 0,3 mg/dl (175). La experiencia en M-SAMR es escasa pero favorable, habiéndose observado respuesta en 6 casos tratados con teicoplanina en una serie reciente de meningitis postquirúrgica (176).

A.6. LINEZOLID

Debido a su excelente actividad bacteriostática frente a SAMR y las elevadas concentraciones que alcanza en LCR es un ATB prometedor para el tratamiento de la M-SAMR. Actualmente está aprobado para infecciones de piel, partes blandas y neumonía nosocomial (177). La experiencia en el tratamiento de la MSA es escasa pero favorable (178).

A.7. COTRIMOXAZOL

Existen varias publicaciones sobre cotrimoxazol en meningitis, endocarditis y sepsis con respuesta clínica favorable, pero dado que en muchos casos se ha combinado con otros ATBs es difícil valorar su eficacia real (179). El cotrimoxazol es eficaz en la meningitis por *Listeria* por lo que constituye la terapia alternativa en pacientes alérgicos a penicilina (167) y se ha utilizado con éxito en MSA (180).

A.8. RIFAMPICINA

Es un fármaco excelente para el tratamiento de la meningitis por su adecuada penetración en LCR y su actividad frente a una gran variedad de BGP. No existen sin embargo ensayos clínicos o datos sobre su eficacia clínica, aunque muchos expertos recomiendan su asociación con cefalosporinas de tercera generación en la terapia de las meningitis por neumococo resistente a penicilina (163). Se desconoce sin embargo si su combinación es sinérgica o antagónica (181,182). En general sólo se utiliza en terapia combinada cuando la respuesta no es favorable, especialmente en presencia de dispositivos (183).

A.9. QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Existe escasa experiencia en meningitis, en su mayor parte derivada de infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, siendo necesaria su administración concomitante por vía intratecal debido a su baja penetración en LCR. Hasta la actualidad se han publicado 10 casos, habiéndose observado una respuesta favorable en 6 de ellos (184) pero no existe experiencia sobre M-SAMR.

A.10. DAPTOMICINA

Ha sido aprobado para bacteriemias por SAMR y endocarditis derecha por presentar una eficacia similar a la vancomicina (185). Su penetración en LCR es baja (2%) pero alcanza hasta un 5% cuando se utilizan dosis de 6 mg/kg y existe inflamación meníngea. Se ha publicado un caso de M-SAMR en un paciente con alergia a vancomicina con respuesta favorable (186).

A.11. CLORANFENICOL

Ha sido muy utilizado en el pasado pero en la actualidad no se emplea por su menor eficacia y mayor toxicidad (163). En la MSA se ha asociado con elevada tasa de fracasos en estudios previos (143).

A.12. ACIDO FUSÍDICO

Es un ATB de amplio espectro utilizado habitualmente en países escandinavos para infecciones estafilocócicas. Su penetración a nivel de LCR es adecuada en presencia de inflamación meníngea y tiene un adecuado perfil de toxicidad (148). La experiencia en MSA es escasa pero en algunos estudios ha obtenido buenos resultados asociado a penicilinas antiestafilocócicas (149).

B. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INTRATECAL

A pesar de sus teóricas ventajas farmacodinámicas, la terapia intratecal de las meningitis en general se reserva para infecciones por bacterias multirresistentes, cuando el ATB tiene escasa penetración en LCR o si la respuesta al tratamiento sistémico no es favorable, sobre todo si no se pueden retirar los dispositivos de LCR (145,187). La vancomicina es el fármaco más empleado en infecciones por ECN y SAMR. La pauta ha sido establecida de forma empírica (10-20 mg/día) (187,188) y un grupo nacional mostró niveles terapéuticos con dosis de 25 mg/48 horas (189).

Tabla 1.7.

Penetración a nivel de LCR de los principales antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*.

Antibiótico	Concentración en LCR (mg/l)	Penetración en LCR (%)	<i>S. aureus</i> CMI ₉₀ (mg/l)
Penicilina G	0,8-9,6	7,8	•
Ampicilina	0,3-38	4-65	•
Nafcilina	9,5-29	8-27	0,25
Cefazolina	<0,7	0-4	1,0
Cefuroxima	1,1-22,8	11,6-13,7	4,0
Cefotaxima	1,2-83	4-55	4,0
Ceftriaxona	2,1-7,2	1,5-7	4,0
Cefepime	5,7	11,8	4,0
Imipenem	1,4-26	15,6-41	0,03
Meropenem	1,2-32,3	10,7	0,03
Ciprofloxacina	0,4-0,56	26-37	2,0
Ofloxacina	0,8-6,4	28-87	2,0
Vancomicina	0,1-4,8	0-22	1,0
Rifampicina	0,3-5,1	4-21	0,015
Trimetoprim/sulfametoxazol	0,5-4,1/50-150	0,3-0,5/19-92	•
Gentamicina	0-2,9	0-2,5	•
Cloranfenicol	2-2,3	20-66	8,0
Imipenem	0,3-38	4-65	•

* Modificado de Andes y Craig (164)

C. RETIRADA DE DISPOSITIVOS DE LCR

En meningitis asociadas a dispositivos de LCR se recomienda, siempre que sea posible, la retirada de todo el sistema, ya que de otro modo se asocia a una elevada tasa de fracasos terapéuticos (167,190). En pacientes con derivación permanente, como derivación ventrículo-peritoneal (DVP), suele ser necesario colocar una derivación ventricular externa (DVE) para resolver la hidrocefalia. En infecciones asociadas a DVE se recomienda su retirada pero el momento óptimo para hacerlo es un tema de controversia (188).

Existen casos aislados de curación sin retirada, pero esta estrategia se reserva para pacientes con mal pronóstico vital y/o alto riesgo quirúrgico. El tiempo de retraso en la retirada también se correlaciona con una mayor morbi-mortalidad, como se ha visto en distintas series de MSA (142,143,145,150).

1.3.7. MORTALIDAD

Uno de los datos más destacados de la MSA es su elevada mortalidad (14-77%), significativamente superior a la de otras meningitis bacterianas (**tabla 1.3**). En la mayoría de las series publicadas en la era antibiótica, la tasa de mortalidad ha seguido siendo alta, con cifras que oscilan entre 20% y 50% (145,147), similar a la de BGN (37-58%), neumococo (21-33%) o *Listeria* (15-32%), pero inferior a meningococo (3-10%), enterococo (21%) y estreptococo (17%). En la **tabla 1.8** se describen las tasas de mortalidad de las principales series generales y específicas de meningitis.

En general puede considerarse que la mortalidad de la MSA es mayor en ME o comunitarias (30-70%) (143,144,147-152) que en MQ (11-25%) (143,147,148,150), siendo especialmente baja en las asociadas a derivación de LCR (0-8%) (142,145). La mayoría de los pacientes con MSA fallecen como consecuencia directa de la meningitis (145,146,151).

Tabla 1.8.

Tasas de mortalidad de la meningitis bacteriana.

Tipo de meningitis	Mortalidad	Referencia
Bacteriana	27%	193
	21%	191,192
	8%	140
<i>S. pneumoniae</i>	33%	194
	30%	195
	28%	191
	21%	196
<i>N. meningitidis</i>	10%	191
	8%	197
	7%	198
	3%	196
<i>L. monocytogenes</i>	32%	191
	26%	162
	15%	196
<i>Streptococcus sp.</i>	17%	199
<i>Enterococcus sp.</i>	15%	200
Bacilos Gram negativos	58%	201
	38%	202
	37%	203

1.3.8. FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD

Son múltiples los estudios que han analizado los factores pronósticos de mortalidad de las meningitis (140,141,191-197,201). A pesar de las mejoras en el cuidado del paciente crítico y la introducción de nuevos ATBs la mortalidad global no ha cambiado sustancialmente (192,203). En los siguientes apartados se comentan los principales factores pronósticos de mortalidad de la meningitis, que se resumen en la **tabla 1.9**.

A. GENERALES

A.1. EDAD

La edad avanzada se considera un factor de mal pronóstico global como se ha observado en series generales de meningitis aguda (191,192).

A.2. ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN

Las meningitis nosocomiales tienen mayor mortalidad en relación con la habitual presencia de patología de base y una mayor participación de BGN (192).

A.3. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE

La presencia de una enfermedad predisponente condicionó mayor mortalidad en una serie general (205) aunque en otras se ha relacionado específicamente con determinadas enfermedades como diabetes o neoplasia (204).

A.4. INFECCIÓN ASOCIADA

La aparición de una infección asociada no meníngea condiciona peor pronóstico tanto en series generales, cuando se acompaña de otitis o sinusitis (191), como en meningitis neumocócica, cuando se asocia a neumonía (206).

A.5. ETIOLOGÍA

Se ha observado una mayor mortalidad en la meningitis por BGN (37-58%) y neumococo (21-37%) (**tabla 1.9**). Los escasos estudios realizados en M-SAMR han mostrado resultados contradictorios, aunque en general se asocia a una mortalidad más elevada (173,174).

A.6. DURACION DE LA ENFERMEDAD

El tiempo de evolución clínica antes del diagnóstico de la meningitis es un factor pronóstico controvertido (207).

A.7. FIEBRE

La ausencia de fiebre se ha mostrado como factor de mal pronóstico en series generales de meningitis, al condicionar un mayor retraso en su diagnóstico y tratamiento (208).

A.8. ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

En general, es un factor mal pronóstico tanto de mortalidad como de secuelas en series generales (191,192) y específicas, como la meningocócica y neumocócica infantiles (197,208,209).

A.9. SIGNOS MENÍNGEOS

La ausencia de rigidez de nuca y otros signos meníngeos ha sido considerada, en general, un factor de mal pronóstico (205).

A.10. CRISIS CONVULSIVA

La aparición de crisis convulsiva es factor mal pronóstico en series generales (192,203) o específicas (197) y también se asocia a mayor riesgo de secuelas neurológicas (207).

A.11. SHOCK SÉPTICO

La aparición de shock séptico e insuficiencia respiratoria han sido también factores de mal pronóstico en series de meningitis de adultos y niños (203,208,209). La presencia de hipotensión también se asoció a un pronóstico desfavorable en una serie general de meningitis comunitaria (193).

A.12. BACTERIEMIA

La presencia de bacteriemia se acompaña de mayor mortalidad en series de meningitis bacteriana (191,204,205) o neumocócica (206) y se ha confirmado

como un importante factor pronóstico en la MSA (143,145,147,150).

A.13. ALTERACIONES DE LABORATORIO

Son múltiples las alteraciones de los parámetros analíticos que han mostrado valor pronóstico en diferentes series de meningitis. Así por ejemplo, la presencia de anemia (197), leucopenia (209), trombopenia (191,197) y coagulopatía grave se acompaña de mayor mortalidad (197).

Respecto a los parámetros citoquímicos del LCR es destacable la alta mortalidad observada en pacientes con LCR sin pleocitosis o con recuento leucocitario bajo, documentada en meningitis meningocócica o neumocócica (191,209). La presencia de hipoglucorraquia se acompaña de secuelas neurológicas como la sordera (207). La hiperproteinorraquia significativa (>250 mg/dl) condiciona una mayor mortalidad en meningitis neumocócica (209,195).

La respuesta microbiológica también parece tener influencia pronóstica y se ha descrito mayor frecuencia de complicaciones como crisis convulsiva, hemiparesia, empiema subdural o secuelas en aquellos pacientes en que el cultivo de LCR tarda más tiempo en negativizarse (207).

A.14. INGRESO EN UCI

En pacientes críticos ingresados en UCI, la gravedad de la infección valorada por el sistema APACHE II se ha mostrado como factor pronóstico de mortalidad en una serie de meningitis neumocócica (194).

A.15. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Diversos estudios han demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento ATB condiciona peor pronóstico (194,203), debido a la potencial aparición o deterioro de otros marcadores pronósticos como hipotensión, crisis epiléptica o alteración de conciencia (193). El tratamiento empírico inadecuado se asocia a mayor mortalidad en infecciones graves como neumonía y shock séptico (210) y también se ha demostrado en series de meningitis bacteriana (211) y por BGN (203).

A.16. RETIRADA DE DISPOSITIVOS

En las meningitis asociadas a derivación de LCR se recomienda retirar el sistema de drenaje pues en caso contrario, el tratamiento exclusivo con ATBs condiciona una mayor tasa de fracasos y de mortalidad (167,188).

B. ESPECÍFICOS

Con respecto a los factores pronósticos de la MSA hay que señalar que prácticamente todos los estudios se han realizado mediante análisis univariante en series con pocos pacientes, por lo que es difícil extraer conclusiones en este sentido. También hay que destacar que en muchas series no se especifica si la mortalidad está condicionada por la MSA o por las condiciones basales del paciente. En la **tabla 1.10** se resumen los principales factores pronósticos de mortalidad de la MSA. Como se observa en la tabla, se han descrito factores epidemiológicos (edad, enfermedad subyacente), relacionados con características específicas de infección (espontánea, bacteriemia, infecciones asociadas) y con la gravedad de la meningitis (alteración de estado mental, shock, coagulopatía, hiponatremia, paciente crítico, ventilación mecánica), que van a ser comentados con profundidad en la discusión.

Tabla 1.9.

Factores pronósticos de mortalidad de la meningitis bacteriana.

Factor pronóstico	Referencia
Edad avanzada	191, 192, 204, 205
Meningitis nosocomial	192
Enfermedad de base	204
Alteración de estado mental	191, 192, 193, 197, 209
Shock séptico	203, 208, 209, 211
Ausencia de signos meníngeos	205
Hipotensión	193.
Crisis convulsiva	192, 193, 197
Gravedad de infección APACHE II	194
Bacteriemia	191, 204, 205, 206
Infección asociada	191, 206
Anemia	197
Leucopenia	209
Trombopenia	191, 197
Coagulopatía	197
LCR sin pleocitosis	191, 209
Hipoglucorraquia	207
Hiperproteíorraquia	205, 209
Meningitis neumocócica	191, 192, 196
Meningitis por <i>L. monocytogenes</i>	192, 196
Retraso en inicio de tratamiento	193, 194
Tratamiento antibiótico inadecuado	203, 211

Tabla 1.10.Factores pronósticos de la meningitis por *S. aureus*.

Factor pronóstico	Análisis	Serie	Referencia
Edad avanzada*	Univariante	General	143, 145, 147, 150
	Univariante	Hematógena	148
Patología médica de base	Univariante	General	150
	Univariante	Comunitaria	144, 149
	Multivariante	Hematógena	151
Diabetes	Univariante	General	145
Meningitis espontánea	Univariante	General	143, 147, 150
Alteración mental**	Univariante	General	143, 145, 150
Bacteriemia	Univariante	General	147, 150
	Univariante	Comunitaria	143, 144
Shock séptico	Univariante	General	143, 150
	No especificado	Comunitaria	144
Paciente crítico	Multivariante	Hematógena	151
Ventilación mecánica	Univariante	Comunitaria	149
Coagulopatía grave	Univariante	General	145
Hiponatremia	No especificado	Comunitaria	144
Neumonía	No especificado	Comunitaria	144
Infección asociada	No especificado	General	146
<i>S. aureus</i> fago tipo 95	Univariante	Hematógena	148

* La definición es variable en diferentes estudios: >50, >60 años o no especificada.

** Incluye alteración de estado mental, obnubilación o coma.

1.4. MENINGITIS POR SAMR

El primer paciente con M-SAMR fue descrito en 1978, siendo destacable su respuesta a gentamicina intratecal tras fracasar la terapia con oxacilina (212). Desde entonces se han comunicado casos aislados de esta infección, sobre todo en los últimos años. En las series generales sobre MSA en que se aportan datos sobre este aspecto, SAMR supone un 0-19% del total de casos (**tabla 1.4 y 1.5**). Aunque los datos epidemiológicos son escasos, dado que la mayoría de pacientes con M-SAMR han sido comunicados en los últimos años, existe la impresión general de que su incidencia está aumentando (211).

Hasta la actualidad solo se han publicado tres series específicas de M-SAMR. La primera fue publicada en 2000 y presenta un estudio comparativo de SAMR y SAMS efectuado en un hospital general de Taiwán (174). En el año 2005 se publicaron otros dos estudios que incluyeron exclusivamente casos de M-SAMR postquirúrgica. El primero, realizado en el Hospital Central de Asturias, es un estudio comparativo de SAMR y SAMS (173). El segundo recoge la experiencia sobre M-SAMR en un hospital turco (176).

En la **tabla 1.11** se resumen los principales resultados de estas tres series. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes incluidos es difícil obtener conclusiones sobre la epidemiología, clínica, tratamiento y pronóstico de la M-SAMR. La M-SAMR se ha descrito en niños y en adultos, en los que existe un cierto predominio en varones (46-80%) y en su mayoría se trata de MQ (91-100%) que aparece tras procedimientos neuroquirúrgicos diversos y su adquisición es nosocomial en la práctica totalidad de los casos. Las formas espontáneas son mucho menos frecuentes, lo que parece explicar la baja incidencia de patología médica (10-64%) y de infección estafilocócica asociada (0-20%) en estos pacientes.

Como se muestra en la **tabla 1.11**, la presentación clínica no difiere de la descrita en MSA. La mayoría de enfermos presenta fiebre y alteración de estado mental (80-100%), siendo también frecuente la aparición de déficit focal o crisis convulsiva ($\approx 30\%$), pero es menos común la bacteriemia (8-27%) y el shock séptico (9%).

La gran mayoría de los pacientes han sido tratados con vancomicina, en ocasiones asociada a rifampicina o terapia intratecal, con buenos resultados, obteniéndose respuesta favorable en un 60-100% de casos (150,173,174,176).

Uno de los datos más destacables de la M-SAMR es su alta mortalidad (10-45%) si se tiene en cuenta que en la mayoría de los casos se trata de MQ. En los estudios comparativos de Chang y Guardado se ha observado mayor mortalidad en pacientes con SAMR (35-45%) que con SAMS (12-27%) (173,174). La influencia de la resistencia a la meticilina en la evolución de las infecciones por *S. aureus* es un tema controvertido y los elevados porcentajes de mortalidad se han justificado por el hecho de aparecer en pacientes con graves enfermedades subyacentes sometidos a cirugía.

Tabla 1.11.

Meningitis por SAMR: características epidemiológicas y clínicas, diagnóstico y evolución.

Variable	Guardado (2005)	Chang (2002)	Arda (2005)
Tipo de serie	Quirúrgica	General	Quirúrgica
Edad media (años)	13	11	10
Varones	53	59	34
Neurocirugía	46%	73%	80%
Patología médica	100%	91%	100%
Nosocomial	•	27%	193
Infección asociada	100%	100%	100%
Edad media (años)	•	0%	20%
Clínica			
Fiebre	•	100%	100%
Alteración mental	•	100%	80%
Signos meníngeos	•	•	60%
Déficit focal	19%	34%	•
Shock séptico	•	9%	•
Crisis convulsiva	•	27%	30%
LCR			
Leucocitos/mm ³ (media ± DE)	816 ± 809	•	518 ± 452
Proteínas (mg/dl, media ± DE)	182 ± 74	•	489 ± 410
Glucosa (mg/dl, media ± DE)	41 ± 19	•	33 ± 22
Cultivo (+)	100%	100%	100%
Gram (+)	•	•	20%
Hemocultivo (+)	8%	27%	10%
Mortalidad	38%	45%	10%

1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad son múltiples las cuestiones sin resolver con respecto a la MSA, en especial en los casos producidos por SAMR. La mayoría de las publicaciones efectuadas hasta la fecha describen casos aislados o pequeñas series de pacientes y sus resultados no han permitido establecer conclusiones sobre los principales aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad. El aumento de prevalencia de SAMR tanto a nivel nosocomial como comunitario y el progresivo uso de complejas técnicas neuroquirúrgicas hace previsible un aumento de las M-SAMR, siendo urgente disponer de mayor información de calidad científica contrastada.

En los últimos años, la mayoría de las unidades de Neurocirugía y Enfermedades Infecciosas de muchos hospitales terciarios se han familiarizado con esta entidad. La experiencia individual de los diferentes centros ha planteado múltiples cuestiones respecto a la incidencia de la enfermedad, la patogenia de la infección, los diferentes factores de riesgo, las técnicas de mayor rentabilidad diagnóstica y la pauta de tratamiento más adecuada.

Desde el punto de vista epidemiológico, no se conoce con precisión la incidencia real de la enfermedad ni si su prevalencia está aumentando. Una gran parte de estudios se han centrado en series quirúrgicas y se ha especulado que los peores resultados observados pueden ser debidos a la presencia de patologías de base más graves. Aunque la presentación clínica de la MSA es similar a la de otras meningitis agudas, algunos estudios han observado diferencias en función de la patogenia -meningitis postquirúrgica o meningitis espontánea- de la infección.

El cultivo en LCR y el hemocultivo son los métodos habitualmente empleados en el diagnóstico de la MSA. Sin embargo, respecto a la detección de SAMR es importante recordar que los medios de cultivos convencionales pueden no detectar casos de cepas hetero-resistentes. Otra limitación añadida es que los cultivos convencionales no permiten un diagnóstico rápido y que los métodos rápidos (moleculares) son muy costosos y no están disponibles en la práctica clínica habitual. La detección precoz de SAMR no sólo es esencial para la correcta elección del tratamiento ATB del paciente, sino que tiene importantes consecuencias epidemiológicas en relación al control de la infección nosocomial.

La vancomicina ha sido el tratamiento convencional de las infecciones por SAMR como neumonía, bacteriemia o endocarditis y ha sido el fármaco más utilizado en la M-SAMR. Sin embargo, su escasa penetración en el LCR y su menor eficacia respecto a los beta-lactámicos parece condicionar una alta tasa de fracasos terapéuticos. En la actualidad no existe acuerdo sobre la dosis óptima ni la duración del tratamiento con vancomicina de la M-SAMR. Se desconoce si dosis elevadas durante períodos prolongados o terapias de combinación con otros ATBs o por vía intratecal pueden mejorar los resultados. Por otra parte, la progresiva aparición de resistencia a glucopéptidos en SAMR hace imprescindible disponer de terapias alternativas para el manejo de la meningitis.

Otro de los aspectos menos estudiados han sido los factores pronósticos de la MSA que puedan determinar una mayor mortalidad. Además existe una importante controversia en cuanto al significado pronóstico de la infección por SAMR y su eventual relación con una mayor mortalidad. Teniendo en cuenta las importantes limitaciones de los estudios realizados hasta la fecha y la baja prevalencia global de la MSA se consideró necesario realizar un estudio multicéntrico con el fin de obtener una muestra representativa que incluyera un elevado número de casos.

En el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (HRC), la MSA y la M-SAMR han representado un área de gran interés científico desde la aparición de los primeros casos. En continuidad con esta línea de investigación clínica se planificó el estudio que constituye el objeto de esta Tesis, en la que se intenta dar respuesta a las diversas cuestiones planteadas sobre el tema.

En este sentido se planificó un estudio multicéntrico a nivel nacional, de tipo casos-contróles, que permitiera obtener una muestra importante de meningitis por SAMR y SAMS con el fin de efectuar un estudio comparativo y aportar una visión objetiva y representativa de esta enfermedad en nuestro país. De esta forma se estableció un grupo de estudio sobre la MSA, integrado por miembros del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Una motivación adicional fue establecer, a partir de la experiencia de este estudio retrospectivo, líneas de futura investigación clínica, diagnóstica y terapéutica. Dada la progresiva expansión de SAMR, este microorganismo se ha convertido en uno de los principales patógenos nosocomiales para los que las opciones terapéuticas son muy limitadas.

Se efectuó un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, comparativo de tipo casos y controles sobre meningitis producida por SAMR y SAMS.

Los objetivos generales del estudio fueron los siguientes:

- 1) Conocer las características epidemiológicas y demográficas de la meningitis por *S. aureus* en nuestro medio.
- 2) Estudiar sus manifestaciones clínicas y complicaciones.
- 3) Valorar la rentabilidad de los diferentes métodos de diagnóstico, mediante estudio citoquímico del LCR, estudios microbiológicos y de imagen.
- 4) Analizar las diferentes modalidades terapéuticas valorando la respuesta al tratamiento antibiótico y terapias adyuvantes.
- 5) Analizar la evolución clínica de la meningitis por *S. aureus*, con especial atención a los factores pronósticos relacionados con su mortalidad y de forma específica el significado pronóstico de la infección por SAMR.

III. MATERIAL Y MÉTODOS 81

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico, tipo casos y controles, de meningitis aguda por *S. aureus*. Se definió como caso todo episodio de meningitis producida por SAMR (M-SAMR) y como control todo episodio de meningitis producida por SAMS (M-SAMS).

Los episodios fueron identificados mediante los registros de los laboratorios de Microbiología y de las bases de datos de los Servicios de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica, Medicina Interna y Neurocirugía de los distintos hospitales participantes. Con el fin de obtener una proporción de casos y controles de 1:2 se solicitó la inclusión de dos episodios de M-SAMS por cada caso de M-SAMR, seleccionando durante el periodo de estudio los dos casos de M-SAMS más próximos en el tiempo con el diagnóstico de cada episodio de M-SAMR.

A. PERÍODO y ÁMBITO DE ESTUDIO

La cohorte incluye todos los episodios de M-SAMR diagnosticados desde enero de 1985 hasta enero de 2005. La mayoría de los casos son posteriores a 1995, año en que se generalizaron los registros informáticos en los hospitales españoles.

La recogida de datos se centralizó en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del HRC y en el estudio participaron otros 11 hospitales universitarios españoles, de 500-1200 camas, con Unidades de Cuidados Intensivos y Servicios de Neurocirugía, que se detallan en el Anexo 2.

B. POBLACIÓN A ESTUDIO y RECOGIDA DE DATOS

Dado que la meningitis por *S. aureus* es una patología infrecuente, se contactó con centros hospitalarios de referencia para Neurocirugía a nivel nacional, donde era más probable identificar los casos de M-SAMR. Como ejemplo del tipo de hospitales diana, el HRC de Madrid es un centro terciario con 1.100 camas, con una población de referencia de 525.000 habitantes que posee Servicio de Neurocirugía y Unidad de Cuidados Intensivos específica. A todos los hospitales participantes se envió un protocolo de recogida de datos con información sobre los criterios de inclusión y exclusión, definiciones y demás aclaraciones para efectuar una recogida uniforme de los datos (**Anexo 3**).

La selección de los casos y los controles, la revisión de las historias clínicas y la introducción de los datos en el sistema informático fue realizada por especialistas en Enfermedades Infecciosas y Microbiología integrantes del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (ver **Anexo 2**).

3.2. DEFINICIONES: EPISODIO DE MENINGITIS

Se definió como episodio de meningitis por *S. aureus* cuando se cumplieran los siguientes criterios clínicos y microbiológicos:

1. Clínico: Cuadro clínico compatible con al menos dos de los siguientes signos o síntomas: fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, cefalea, rigidez de nuca y/o otros signos meníngeos o alteración del nivel de conciencia.
2. Microbiológico: Aislamiento de *S. aureus* en el cultivo del líquido céfalo-raquídeo (LCR) y/o en hemocultivos. En este último caso, si el LCR presentaba alteraciones características de meningitis como pleocitosis neutrofílica >10 leucocitos/ mm^3 , hipoglucorraquia <40 mg/dl o hiperproteinorraquia >45 mg/dl.

3.3. VARIABLES

En todos los episodios se analizaron las variables de interés clasificadas en cinco apartados:

- A. Epidemiológicas y demográficas.
- B. Clínicas.
- C. Diagnóstico.
- D. Tratamiento.
- E. Evolución.

3.A. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y DEMOGRÁFICAS

Dado que el diseño del estudio no permitía la valoración de la incidencia de meningitis por *S. aureus*, para establecer una estimación aproximada de la misma se analizaron los casos del HRC, en el que existía un registro de todos los episodios de meningitis bacteriana durante el período de estudio. En todos los casos se recogieron las siguientes variables:

A.1. EDAD y SEXO

Se definió como adulto aquel individuo mayor o igual de 16 años.

A.2. ORIGEN DE ADQUISICIÓN

La adquisición de la infección se clasificó como nosocomial o comunitaria según los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* (213), entendiendo como nosocomial aquella que apareció después de dos días de ingreso, siempre que no estuviera presente o en período de incubación en ese momento. También se consideró nosocomial la infección que apareció en un paciente hospitalizado en el mes previo o cuando se había colocado algún dispositivo neuroquirúrgico en el año anterior. Se consideró infección comunitaria en caso contrario, de no cumplirse los criterios citados previamente.

A.3. ENFERMEDAD DE BASE

A.3.1. Gravedad

La gravedad de la enfermedad basal se estableció por el estado funcional previo al ingreso según la clasificación de Mc Cabe-Jackson en tres categorías (214):

- No fatal: ausencia de enfermedad o pronóstico de vida superior a 4 años.
- Últimamente fatal: enfermedad con pronóstico de vida inferior a 4 años.
- Rápidamente fatal: con pronóstico de vida inferior a 3 meses.

A.3.2. Patología neuroquirúrgica y neurológica

Se consideró que el paciente presentaba patología neuroquirúrgica si tenía:

- Antecedente de traumatismo cráneo-encefálico (TCE) con o sin fractura.
- Antecedente de procedimiento neuroquirúrgico (cirugía craneal o espinal).
- Dispositivo de derivación de LCR, y según estos antecedentes la meningitis se clasificó en:

1. Meningitis postquirúrgica: la que apareció en pacientes con TCE, procedimiento neuroquirúrgico o dispositivo de LCR. En esta situación se recogieron los siguientes datos: tipo de procedimiento quirúrgico y dispositivo, patología neurológica predisponente y tiempo desde el procedimiento hasta la aparición de la meningitis.

2. Meningitis espontánea: aquella que apareció en pacientes sin los antecedentes quirúrgicos previamente descritos.

A.3.3. Patología médica grave

Se consideró la presencia de las siguientes enfermedades:

- Cardiovascular: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o hipertensiva.
- Hepática: diagnóstico histológico de cirrosis o clínica de hepatopatía crónica.
- Renal: historia de enfermedad renal crónica o niveles anormales de creatinina.
- Pulmonar: historia de asma grave o enfermedad obstructiva crónica.
- Diabetes mellitus: diagnóstico previo en terapia con insulina o hipoglucemiantes.
- Neoplasia: cualquier tipo de cáncer diagnosticado en el año previo (excepto de SNC o carcinoma cutáneo).
- Inmunodepresión: historia de trasplante, esplenectomía, terapia inmunosupresora crónica o infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

A.4. INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA ASOCIADA

Se consideró que existía infección estafilocócica asociada en presencia de clínica compatible con infección en un foco diferente del SNC y/o con aislamiento de *S. aureus* en las muestras clínicas obtenidas en ese foco. En función de los dos tipos de meningitis previamente definidos (postquirúrgica y espontánea), esta infección fue evaluada como potencial causa primaria de la meningitis (endocarditis, neumonía, infección de herida quirúrgica) y se diferenciaron de las infecciones que aparecieron como complicación de la meningitis (empiema subdural o epidural).

A.5. FACTORES DE RIESGO PARA MENINGITIS POR SAMR

Con el fin de conocer la epidemiología de la infección por SAMR, en todos los casos se recogieron los principales factores de riesgo para infección nosocomial presentes en los 30 días previos como cirugía (con anestesia general), catéter venoso central, sonda urinaria, intubación, hemodiálisis o antibioterapia de amplio espectro, así como el antecedente de infección o colonización previa por SAMR.

3.B. VARIABLES CLÍNICAS

Se estudiaron tanto las manifestaciones clínicas iniciales como las complicaciones focales o sistémicas que aparecieron durante la evolución de la meningitis.

B.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se analizaron las siguientes variables presentes en las 24 horas previas al diagnóstico de la meningitis:

- Fiebre: temperatura axilar $\geq 38^{\circ}$ C.
- Cefalea.
- Alteración del estado mental, categorizada en dos grupos:
 - Estado confusional o letargia.
 - Coma superficial (con respuesta al dolor) o profundo (sin respuesta al dolor).
- Signos meníngeos: rigidez de nuca y/o otros (Kernig o Brudzinsky).
- Déficit neurológico focal.
- Crisis convulsiva.
- Exantema.
- Dolor abdominal (en pacientes con derivación ventrículo-peritoneal).

B.2. COMPLICACIONES

Con el fin de valorar la gravedad de la meningitis se estudió la aparición de complicaciones según las siguientes definiciones:

B.2.1. Complicaciones sistémicas: se incluyeron en esta categoría la presencia de sepsis y coagulopatía.

La máxima gravedad de la infección durante el episodio de meningitis se clasificó en tres estadios: sepsis, sepsis grave y shock séptico, según los criterios de consenso establecidos en 1992 por dos sociedades científicas americanas (*American College of Chest Physicians y Society of Critical Care Medicine*) que se recogen en el **Anexo 4** (215).

Se definió como coagulopatía la alteración de hemostasia con datos clínicos y/o analíticos de coagulación intravascular diseminada.

B.2.2. Complicaciones focales: presencia de complicaciones supuradas secundarias a la meningitis como absceso cerebral o espinal, empiema epidural o subdural diagnosticados mediante criterios clínicos o de imagen.

3.C. VARIABLES DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la meningitis por *S. aureus* se confirmó en todos los pacientes según los criterios mencionados en la definición de episodio.

C.1. ESTUDIO CITOQUÍMICO DE LCR

En las muestras de LCR no centrifugadas se estudiaron las siguientes variables: recuento de leucocitos, glucosa y proteínas. Los valores de referencia de los parámetros de LCR fueron los siguientes: leucocitos <5 células/mm³, glucosa, 40-80mg/dl y proteínas 20-45mg/dl

C.2. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

El estudio microbiológico se efectuó mediante el cultivo de LCR y/o hemocultivos.

C.2.1. LCR

Las muestras de LCR fueron obtenidas por punción lumbar, a través de la DVE de LCR o punción percutánea del reservorio de DVP. El procedimiento microbiológico de los cultivos se adaptó a las normas previamente establecidas (5,6). Todos los estudios microbiológicos fueron efectuados en el hospital de referencia del paciente.

Las muestras del LCR fueron centrifugadas y sobre el sedimento se realizó tinción de Gram y cultivo en medios habituales para bacterias aerobias (agar sangre, agar chocolate y líquido de enriquecimiento) según técnicas

convencionales. *S. aureus* se identificó por sus características de crecimiento en agar-manitol sangre y por la presencia de reacción positiva al test de coagulasa. En algunos laboratorios se efectuó de forma adicional cribado mediante placas de DNAsa.

C.2.2. HEMOCULTIVOS

La misma metodología se aplicó a los aislamientos de *S. aureus* obtenidos en hemocultivos y otros focos de infección como orina, heridas, secreciones respiratorias, así como de los dispositivos de derivación de LCR.

C.2.3. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Las pruebas de sensibilidad se efectuaron mediante técnica de microdilución en caldo mediante test automatizados. En la mayoría de laboratorios de Microbiología de los hospitales participantes se utilizan sistemas como PASCO/Wider (Pasco MIC Panels Laboratorios Fico, EEUU) o Microscan (9,10,11). En algunos de los centros se utilizó de forma complementaria el método de difusión en disco como control de los anteriores. Se recogieron los resultados de sensibilidad y la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a penicilina, oxacilina, gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, eritromicina, rifampicina y vancomicina, cuyos resultados se interpretaron según las directrices del NCCLS/CLSI (*National Committee for Clinical Laboratory Standards/Clinical and Laboratory Standards Institute*) (7,8).

Se consideró a una cepa resistente a un antibiótico cuando la CMI era superior al punto de corte definido por el CLSI y sensible si la CMI era inferior. En el caso de la cloxacilina, se consideró resistente si la CMI era $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ y sensible si la CMI era $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Los puntos de corte de sensibilidad para el resto de antibióticos se detallan en el **Anexo 5**. En el caso de la vancomicina posteriormente al estudio se modificaron los puntos de corte ante las elevadas tasas de fallos terapéuticos en relación con CMI entre 2-4 $\mu\text{g/ml}$ (216).

C.2.4. MENINGITIS POLIMICROBIANA

Se consideró que existía una meningitis polimicrobiana cuando, además de *S. aureus*, se aislaron en el LCR otros microorganismos en presencia de datos clínicos y analíticos de meningitis. En las infecciones polimicrobianas, el cultivo de *S. aureus* se consideró significativo cuando se aisló de forma repetida en muestras seriadas de LCR, en otras muestras clínicas significativas o cuando la tinción de Gram mostraba la presencia de cocos positivos. La presencia de bacterias habitualmente contaminantes como estafilococos coagulasa negativos (ECN), *Bacillus sp.* o *Corynebacterium sp.* se consideró significativa solo cuando se aislaba de forma reiterada en los cultivos del LCR.

C.2.5. CULTIVOS DE CONTROL DE LCR

Se estudió la evolución de los aislamientos de *S. aureus* en aquellos pacientes en que se efectuaron cultivos de LCR de control durante el tratamiento del episodio.

C.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

En los pacientes en que se efectuaron estudios de imagen del sistema nervioso central, tomografía axial computarizada (TAC), durante el episodio de meningitis, se recogieron los principales hallazgos, tanto los secundarios a la infección como los asociados a la patología neurológica de base.

3.D. VARIABLES DE TRATAMIENTO

D.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Debido al carácter retrospectivo del estudio, no se efectuó intervención sobre las medidas terapéuticas establecidas por los responsables del manejo del paciente. Para evaluar la respuesta al tratamiento ATB se definieron las siguientes categorías:

D.1.1. TRATAMIENTO EMPÍRICO:

Pauta de ATB inicial, empleada antes de la identificación de *S. aureus*.

D.1.2. TRATAMIENTO DEFINITIVO:

Pauta ATB utilizada tras la detección de *S. aureus* y el estudio de sensibilidad.

Se consideró que el tratamiento empírico era adecuado cuando se utilizaron ATBs con actividad antiestafilocócica (siempre que la cepa aislada fuera sensible), por vía intravenosa y con dosificación apropiada para la meningitis.

Para la terapia de la M-SAMS se consideraron adecuados los siguientes ATBs: cloxacilina, cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona o cefepime), carbapenemes (imipenem o meropenem), vancomicina, teicoplanina, linezolid, rifampicina, cotrimoxazol y ciprofloxacina. Para el tratamiento de la M-SAMR se consideraron adecuados los siguientes ATBs: vancomicina, teicoplanina, linezolid, rifampicina y cotrimoxazol. En caso contrario se consideró que el tratamiento era inadecuado.

Se definió como tratamiento combinado la asociación de al menos dos ATBs adecuados según las definiciones previas.

D.2. TERAPIA INTRATECAL.

En pacientes portadores de dispositivos de LCR se registró la pauta de antibioterapia por vía intraventricular: fármacos empleados, dosis y duración de los mismos.

D.3. TERAPIA ADYUVANTE.

Se valoró el impacto de las medidas adyuvantes como fármacos frente al edema cerebral como corticoides (y si éstos fueron pautados antes o después del inicio de los ATBs) o manitol, así como el empleo de antiepilépticos para terapia o prevención de crisis convulsiva. En pacientes con dispositivos de LCR se estudió la influencia de su retirada y el momento de la misma en la evolución de la meningitis.

3.E. VARIABLES DE EVOLUCIÓN

Para valorar la respuesta al tratamiento se estudió la mortalidad tanto global como directamente asociada a la meningitis, el tiempo de supervivencia de los enfermos y las secuelas neurológicas de los pacientes que sobrevivieron al episodio.

E.1. MORTALIDAD

Se estudió la mortalidad global, incluyendo a todos los pacientes fallecidos en los primeros 30 días tras el diagnóstico de la meningitis. Se consideró que la mortalidad estaba directamente relacionada si presentaba alguno de los siguientes criterios en el momento de la muerte:

1. Cultivo de LCR positivo con aislamiento de *S. aureus*.
2. Síntomas y signos persistentes de meningitis.
3. Muerte dentro de la primera semana tras el diagnóstico.
4. Ausencia de otra causa evidente del fallecimiento.

E.2. SUPERVIVENCIA

El tiempo de supervivencia de los pacientes se evaluó mediante la curva de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier.

E.3. SECUELAS

En los pacientes que sobrevivieron al episodio se estudió la presencia de secuelas neurológicas, tanto secundarias a la meningitis como asociadas a la patología neurológica de base.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados fueron introducidos en una base de datos y analizados utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0. Las variables cualitativas se presentan mediante distribución de porcentajes de cada categoría y las variables continuas con la media (con intervalo de confianza del 95%) cuando siguen una distribución normal y con la mediana (con inter-quartiles 25 y 75) cuando no tiene distribución normal.

98

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de X^2 con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. La comparación de medias de muestras independientes se efectuó mediante las pruebas de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, según la variable siguiera o no una distribución normal. Para el estudio de los factores pronósticos de la mortalidad se realizó el estudio univariante utilizando el test X^2 y test no paramétricos, para las variables cualitativas y continuas, respectivamente. El nivel de

significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0.05$) y se expresaron como OR con IC 95%.

Para seleccionar el modelo predictivo de mortalidad, se efectuó un estudio de regresión logística según el modelo de Cox, donde la variable independiente fue la mortalidad a los 30 días frente a la supervivencia y las variables dependientes aquellas obtenidas del estudio univariante que fueron secuencialmente testadas en el modelo multivariante.

Con el objetivo de valorar el impacto de la resistencia a la meticilina sobre la mortalidad se incluyeron variables significativas del estudio comparativo de SAMR/SAMS y de mortalidad o supervivencia, y por otro lado potenciales factores de confusión reconocidos en la literatura, como la gravedad de la enfermedad subyacente, la edad y la adecuación del tratamiento antibiótico empírico, aún cuando estos pudieran no ser significativos en el análisis univariante previo.

4.A. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DEMOGRÁFICOS

Durante los 21 años del estudio (1985-2005) se recogieron 220 episodios de meningitis por *S. aureus* en adultos, 86 por SAMR y 134 por SAMS. En los siguientes apartados se describen los principales resultados de la serie y en los anexos se incluyen los datos complementarios.

A.1. INCIDENCIA

Para conocer la incidencia aproximada de meningitis por *S. aureus* se presentan los datos de la serie del HRC durante los años 1991-2005, que incluye 300 episodios de meningitis en adultos, correspondiente al período final del estudio. Como se observa en la **figura 4.1**, se documentaron 33 episodios de meningitis por *S. aureus* (11%), de los que 7 (2,3%) fueron por SAMR. En esta serie, que incluye meningitis espontáneas y postquirúrgicas, *S. aureus* representa la quinta causa de meningitis aguda bacteriana y SAMR fue el causante de uno de cada 5 casos de meningitis estafilocócica. Este dato está en concordancia con la incidencia general de infecciones por SAMR en el hospital. En la serie se observa que los casos meningitis por *S. aureus* parecen haber aumentado a lo largo del período de estudio, a expensas tanto de SAMS como de SAMR (Figura 4.2).

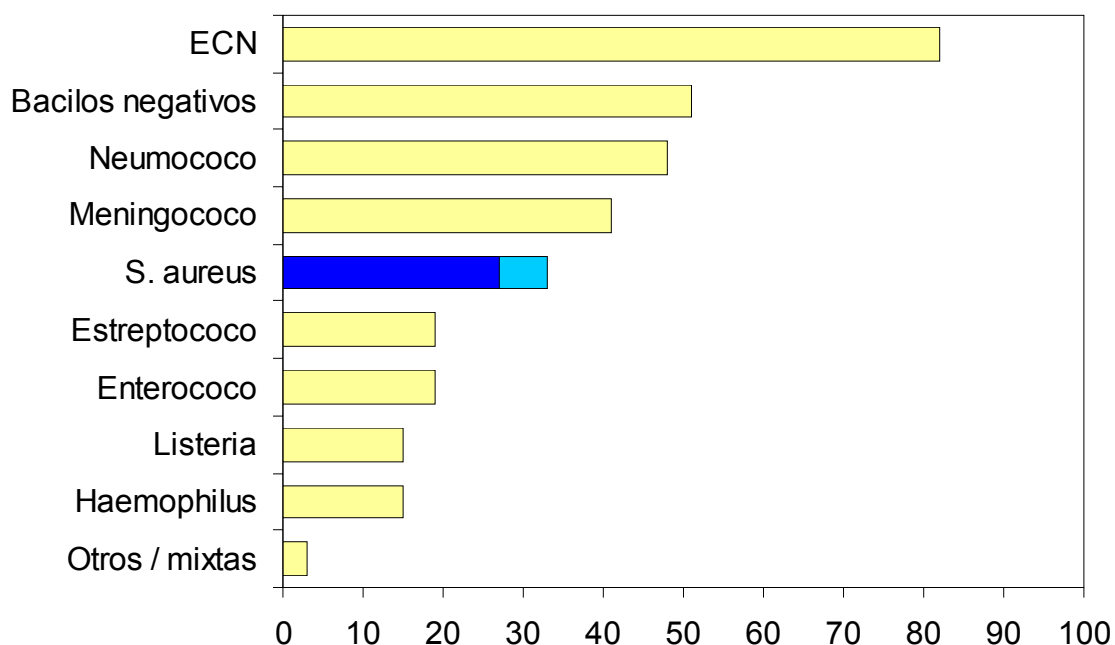
103

A.2. SEXO Y EDAD

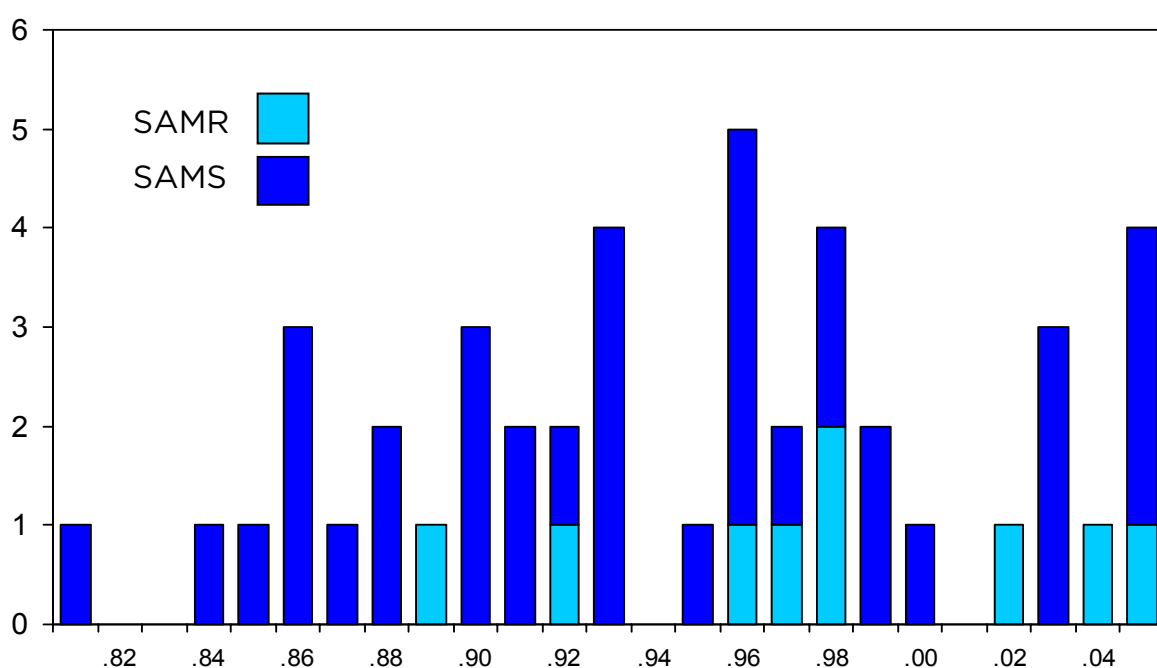
La meningitis por *S. aureus* fue más frecuente en varones, que representan un 65% de los casos de SAMR y un 56% de SAMS; esta diferencia no resultó significativa. Tampoco se identificaron diferencias respecto a la edad, siendo la media de los pacientes con SAMR 51,5±19,3 años (16-86) frente a 52,3±17,5 años (16-87) de los pacientes con SAMS (p=0,74).

Figura 4.1

Etiología de 300 episodios de meningitis bacterianas (Hospital Ramón y Cajal, 1991-2005).

**Figura 4.2**

Incidencia anual de casos de meningitis por S. aureus (Hospital Ramón y Cajal, 1981-2005).



Meningitis por *Staphylococcus aureus*
Rosario Pazos Añón

A.3. ORIGEN DE ADQUISICIÓN

La M-SAMR fue con más frecuencia nosocomial respecto a M-SAMS (93% vs. 72%; $p<0,01$). En los casos de infección nosocomial, la M-SAMR fue un fenómeno más tardío durante el ingreso que la M-SAMS. La estancia mediana previa a la aparición de la meningitis fue significativamente superior en pacientes con SAMR que con SAMS (25,5 vs. 13 días; $p<0,01$).

A.4. ENFERMEDAD DE BASE

A.4.1. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE

Según la clasificación de Mc Cabe-Jackson la mayoría de los pacientes padecía una enfermedad de base no fatal (74%), sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 4.1).

Tabla 4.1.

Gravedad de la enfermedad de base (Mc Cabe-Jackson): Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Enfermedad de base	SAMR n= 86 (%)	SAMS n=134 (%)
No fatal	60 (70)	103 (77)
Últimamente fatal	23 (27)	25 (19)
Rápidamente fatal	3 (3)	6 (4)

A.4.2. PATOLOGÍA NEUROQUIRÚRGICA Y NEUROLÓGICA

La patología neuroquirúrgica fue más frecuente en M-SAMR que en M-SAMS (91% vs. 69%; $p<0,01$). Como se muestra en la **tabla 4.2**, esta diferencia fue significativa debido a que los pacientes con SAMR tenían mayor frecuencia de dispositivos de LCR (74% vs. 52%) y TCE (12% vs. 2%) que los pacientes con SAMS ($p<0,01$).

Los dispositivos de LCR más habituales fueron la DVE (42%) y la DVP (40%), sin existir diferencias entre ambos grupos. En pacientes con dispositivos de LCR transitorios (derivación ventricular o lumbar externas y catéter epidural), la mediana de tiempo entre su colocación y la aparición de la meningitis fue superior en pacientes con SAMR que con SAMS (18 vs. 7 días; $p<0,01$). Esta diferencia no fue significativa en portadores de dispositivos permanentes como DVP o derivación ventrículo-atrial ($p=0,33$). La frecuencia global de patología neurológica fue semejante en ambos grupos (77% vs. 66%; $p=0,10$), pero la hidrocefalia y el ictus fueron significativamente más frecuentes en pacientes con SAMR que SAMS (**Tabla 4.2**), lo que explica la mayor frecuencia de dispositivos de LCR en el primer grupo.

En las **tablas A y B del Anexo 6** se presentan los resultados comparativos de los pacientes con meningitis postquirúrgica y espontánea de la serie. Los pacientes con ME tenían edad superior y mayor frecuencia de infección de adquisición comunitaria y patología médica subyacente ($p<0,05$).

La presentación clínica también mostró diferencias entre ambos grupos. Los pacientes con ME tuvieron mayor frecuencia de alteración de estado mental, coma, signos meníngeos, déficit focal y exantema. Además, su evolución fue más complicada, con

mayor proporción de casos de infección estafilocócica asociada, bacteriemia, shock séptico, coagulopatía e ingreso en UCI.

Los parámetros del LCR (leucocitos, glucosa, proteínas y tinción de Gram) fueron similares en ambos grupos pero la infección polimicrobiana y por SAMR fue más frecuente en la MQ. La proporción de casos tratados con antibioterapia empírica adecuada o terapia adyuvante con esteroides fue también semejante. La mortalidad fue significativamente superior en pacientes con ME que con MQ (56% vs. 17%; $p<0,01$) pero la frecuencia de secuelas neurológicas fue menor.

A.4.3. PATOLOGÍA MÉDICA GRAVE

No se observaron diferencias en la frecuencia global de patología médica entre pacientes con SAMR y SAMS (63% vs. 59%; $p=0,57$). Las más frecuentes fueron: cardiovascular, cerebrovascular, diabetes, inmunodepresión y neoplasia (**Tabla 4.2**). Solo la patología cerebrovascular fue más frecuente en pacientes con SAMR (34% vs. 19%; $p=0,01$).

Tabla 4.2.

Patología de base neuroquirúrgica, neurológica y médica: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Patología de base	SAMR N=86 (%)	SAMS n=134 (%)	OR (IC 95%)	p
Neuroquirúrgica	78 (91)	92 (69)	4,4 (1,9-10)	<0,01
Dispositivo de LCR*	64 (74)	70 (52)	2,6 (1,4-4,8)	<0,01
Neurocirugía	39 (45)	44 (33)	1,6 (0,9-2,9)	0,06
Fístula de LCR	15 (17)	23 (17)	1,0 (0,4-2,0)	0,95
Traumatismo craneal	10 (12)	3 (2)	5,7 (1,5-21)	<0,01
Neurológica	66 (77)	89 (66)	1,6 (0,9-3,0)	0,10
Tumor	24 (28)	44 (33)	0,7 (0,4-1,4)	0,44
Hidrocefalia	29 (34)	25 (19)	2,2 (1,1-4,1)	0,01
Ictus	26 (30)	22 (16)	2,3 (1,2-4,4)	0,01
Otra patología	7 (8)	13 (10)	0,7 (0,2-1,9)	0,69
Médica	54 (63)	79 (59)	1,1 (0,6-2,0)	0,57
Cardiovascular	28 (33)	44 (33)	0,9 (0,5-1,7)	0,96
Cerebrovascular	29 (34)	26 (19)	2,1 (1,1-3,9)	0,01
Diabetes	8 (9)	20 (15)	0,5 (0,2-1,3)	0,22
Neoplasia	7 (8)	13 (10)	0,8 (0,3-2,1)	0,69
Inmunodepresión	6 (7)	10 (7)	0,9 (0,3-2,6)	0,89
Hepatopatía crónica	2 (2)	11 (8)	0,2 (0,05-1,2)	0,07
Adicción a drogas	1 (1)	7 (5)	0,2 (0,02-1,7)	0,11
Insuficiencia renal	2 (2)	1 (1)	3,1 (0,2-35)	0,32

* Derivación, reservorio de tipo Omayá o catéter epidural.

A.5. INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA ASOCIADA.

La infección estafilocócica asociada fue más frecuente en pacientes con SAMS que con SAMR (53% vs. 33%; $p<0,01$) siendo las más habituales las de herida quirúrgica, neumonía e infecciones cutáneas, que se detallan en la **tabla 4.3**. No hubo diferencias significativas en los distintos tipos de infecciones excepto para la endocarditis, dado que todos los casos fueron causados por SAMS frente a ninguno por SAMR (7% vs. 0%; $p=0,01$).

Además de en LCR y/o sangre, se aisló *S. aureus* (SAMR o SAMS) de otras muestras clínicas en 97 casos (44%), siendo las más frecuentes: derivación de LCR (34 casos), herida quirúrgica (33), respiratoria (24), catéter (7), cutánea (7), urinaria (6) y abscesos (6), sin observarse diferencias entre ambos grupos.

Tabla 4.3.

Infección estafilocócica asociada: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Infección por <i>S. aureus</i>	SAMR N=86 (%)	SAMS n=134 (%)	OR (IC 95%)	p
Tipo de infección	28 (33)	71 (53)	0,4 (0,2-0,7)	<0,01
Herida quirúrgica	14 (16)	31 (23)	0,6 (0,3-1,3)	0,21
Neumonía	8 (9)	10 (7)	1,2 (0,4-3,3)	0,62
Cutánea	4 (6)	10 (7)	0,6 (0,1-1,9)	0,40
Endocarditis	0	10 (7)	0,0 (0,0-0,01)	0,01
Catéter	5 (6)	3 (2)	2,6 (0,6-11,5)	0,16
Osteomielitis	2 (2)	2 (2)	1,5 (0,2-11,3)	0,65
Urinaria	0	2 (1)	0,0 (0,0-0,01)	0,25
Otras infecciones	2 (2)	6 (4)	0,5 (0,1-2,5)	0,40

A.6. FACTORES DE RIESGO PARA MENINGITIS POR SAMR

Los factores de riesgo habituales para infección nosocomial fueron más frecuentes en pacientes con SAMR. Destacaron en este sentido el antecedente de catéter venoso central, sonda urinaria, tratamiento ATB, intubación y cirugía (no neuroquirúrgica) en el mes previo, así como la infección previa por SAMR (Tabla 4.4). En 13 episodios de M-SAMR existía antecedente de infección previa por SAMR. Como se muestra en la tabla, existían diferencias significativas en la frecuencia de adquisición nosocomial, patología neuroquirúrgica, infección estafilocócica asociada y en la duración de la estancia previa a la meningitis.

Tabla 4.4.

Factores de riesgo: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Factores de riesgo	SAMR N=86 (%)	SAMS n=134 (%)	OR (IC 95%)	p
Catéter venoso central	48 (56)	41 (31)	2,8 (1,6-5)	<0,01
Sonda urinaria	44 (51)	36 (27)	2,8 (1,6-5)	<0,01
Tratamiento antibiótico	42 (49)	33 (25)	2,9 (1,6-5,2)	<0,01
Intubación	34 (39)	33 (25)	2 (1,1-3,5)	0,02
Infección por SAMR	13 (15)	1 (1)	23 (3-184)	<0,01
Cirugía	7 (8)	3 (2)	3,8 (0,9-15)	0,04
Hemodiálisis	1 (1)	1 (1)	1,5 (0,1-25)	0,75
Patología neuroquirúrgica	78 (91)	92 (69)	4,4 (1,9-10)	<0,01
Infección asociada	28 (33)	71 (53)	0,4 (0,2-0,7)	<0,01
Adquisición nosocomial	80 (93)	96 (72)	5,2 (2,1-13)	<0,01
Estancia previa*	25,5 (14-51)	13 (7-28)	•	<0,01

* Duración mediana en días (rango IQ) de estancia antes del diagnóstico en las meningitis nosocomiales.

Con el fin de establecer un modelo predictivo de infección causada por SAMR se efectuó un estudio multivariante en que se introdujeron las principales variables significativas detectadas en el univariante: infección previa por SAMR, catéter venoso central, sonda urinaria, intubación, tratamiento ATB, cirugía (no neuroquirúrgica), patología neuroquirúrgica, adquisición nosocomial, infección estafilocócica asociada y duración de estancia previa a la meningitis.

El estudio multivariante identificó cuatro variables independientes que se asociaron a infección por SAMR (**Tabla 4.5**): antecedente de infección por SAMR (OR=29,1), antecedente de sonda urinaria (OR=2,1) y duración de estancia hasta el diagnóstico de la meningitis (OR=1,01), en tanto que la infección estafilocócica asociada determinó menor riesgo de infección por SAMR (OR=0,4).

Tabla 4.5.

Factores predictivos de infección por SAMR: Estudio multivariante.

Variable	OR	IC 95%	p
Infección previa por SAMR	29,10	3,35-252,15	<0,01
Sonda urinaria	2,19	1,08-4,46	0,03
Estancia previa	1,01	1,00-1,02	0,04
Infección estafilocócica asociada	0,40	0,18-0,84	0,01

4.B. DATOS CLÍNICOS

B.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de enfermos la meningitis cursó con fiebre, cefalea, alteración del estado mental y signos meníngeos (**Tabla 4.6**). La alteración del estado mental fue más frecuente en M-SAMR que M-SAMS (66% vs. 49%; $p<0,01$), a expensas de una mayor tendencia al coma superficial o profundo ($p=0,06$). Los pacientes con SAMS presentaron mayor frecuencia de signos meníngeos y menor de crisis, pero sin alcanzar significación estadística. De 27 pacientes que presentaron dolor abdominal, 21 eran portadores de DVP. La meningitis tuvo un curso agudo en la mayoría de enfermos y no hubo diferencias significativas en el tiempo medio de evolución de la sintomatología hasta el diagnóstico en ambos grupos (3,9 vs. 3,4 días; $p=0,29$).

B.2. COMPLICACIONES

La presencia de complicaciones fue algo superior en la M-SAMS que en la M-SAMR pero sin alcanzar significación estadística (58% vs. 68%; $p=0,14$). Esta tendencia a mayor tasa de complicaciones se observó tanto para las sistémicas (sepsis, shock o coagulopatía) como para las focales supuradas (absceso o empiema, cerebral o espinal) (**Tabla 4.7**). Una elevada proporción de los pacientes presentó sepsis o sepsis grave (44%) y shock séptico (13%), sin que existieran diferencias entre SAMR y SAMS.

Como método indirecto para valorar la gravedad de los episodios se estudiaron los ingresos en UCI, que fue necesario en 77 episodios: 32 SAMR y 45 SAMS (37% vs. 34%; $p=0,58$).

Tabla 4.6.

Manifestaciones clínicas: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Clínica	SAMR N=86 (%)	SAMS n=134 (%)	OR (IC 95%)	p
Fiebre	75 (89)	117 (87)	1,2 (0,5-2,8)	0,66
Cefalea	34 (40)	68 (51)	0,6 (0,3-1,1)	0,13
Alteración de estado mental	57 (66)	66 (49)	2,1 (1,2-3,8)	<0,01
Confusión / letargia	45 (52)	57 (42)	1,4 (0,8-2,5)	0,15
Coma	12 (14)	9 (7)	2,3 (0,9-5,7)	0,06
Signos meníngeos	24 (29)	55 (41)	0,5 (0,3-1,0)	0,06
Déficit neurológico focal	8 (9)	14 (10)	0,9 (0,3-2,2)	0,82
Crisis convulsiva	7 (8)	4 (3)	2,9 (0,8-10)	0,07
Exantema	2 (2)	8 (6)	0,3 (0,08-1,8)	0,21
Dolor abdominal	14 (17)	13 (10)	1,8 (0,8-4,1)	0,12

Tabla 4.7.

Complicaciones: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Complicaciones	SAMR N=86 (%)	SAMS n=134 (%)	OR (IC 95%)	p
Complicaciones	50 (58)	91 (68)	0,6 (0,3-1,1)	0,14
Sistémicas				
Sepsis / sepsis grave	37 (43)	61 (45)	0,9 (0,5-1,5)	0,71
Shock séptico	10 (12)	19 (14)	0,7 (0,3-1,8)	0,58
Coagulopatía	2 (2)	5 (4)	0,6 (0,1-3,2)	0,56
Focales				
Complicación supurada	7 (8)	15 (11)	0,7 (0,2-1,8)	0,46
Absceso cerebral	2 (2)	8 (6)	•	•
Empiema cerebral	0	4 (3)	•	•
Empiema espinal	1 (1)	2 (1)	•	•
Peritonitis / absceso	4 (5)	1 (1)	•	•

4.C. DATOS DE DIAGNÓSTICO

En la práctica totalidad de los casos el diagnóstico se confirmó mediante el aislamiento de *S. aureus* en el cultivo de LCR. En dos episodios el diagnóstico se realizó por el aislamiento de *S. aureus* (1 SAMR y 1 SAMS) en hemocultivo en presencia de clínica y datos de LCR compatibles con meningitis.

C.1. ESTUDIO CITOQUÍMICO DEL LCR

En la mayoría de pacientes, el LCR mostró alteraciones típicas de meningitis: pleocitosis (>10 células/mm³), hiperproteínorraquia (>45 mg/dl) o hipoglucorraquia (<40 mg/dl) que aparecieron en el 93%, 83% y 36% de enfermos, respectivamente. Los valores de leucocitos, proteínas y glucosa del LCR (media \pm DE) fueron: 2.583 ± 7.887 células/mm³, 276 ± 539 mg/dl y 53 ± 47 mg/dl, respectivamente. Como se muestra en la **tabla 4.8**, la M-SAMR presentó una menor respuesta inflamatoria, con valores inferiores de proteínas y leucocitos, aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 4.8.

Estudio citoquímico de LCR: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

114

Parámetro*	SAMR n=86	SAMS N=134	p
Leucocitos (células/mm ³)	237 (65-812)	520 (80-1960)	0,07
Proteínas (mg/dl)	120 (55-230)	129 (69-271)	0,22
Glucosa (mg/dl)	55 (34-69)	46 (21-67)	0,08

*Valores de LCR: mediana (rango IQ)

C.2. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

C.2.1. TINCIÓN DE GRAM DE LCR

La tinción de Gram se realizó en 185 episodios (120 SAMS y 65 SAMR), siendo diagnóstica con mayor frecuencia en M-SAMR que en M-SAMS (49% vs. 34%; OR=1,8, IC 95% 1-3,4; p=0,045). Como ya se ha mencionado previamente, el cultivo del LCR fue positivo en el 99% (218/220) de los episodios.

C.2.2. HEMOCULTIVOS

Los hemocultivos se efectuaron en 124 episodios (45 SAMR y 79 SAMS) y fueron positivos en 60 pacientes (48%). Los hemocultivos fueron positivos con menor frecuencia en SAMR que SAMS (36% vs. 56%; OR=0,4, IC 95% 0,2-0,9; p=0,03).

C.2.3. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

El antibiograma reveló que SAMR presentaba mayor tasa de resistencia a ATBs, mostrando su habitual perfil de multirresistencia (**Tabla 4.9**). Todas las cepas de SAMR fueron sensibles a vancomicina.

C.2.4. MENINGITIS POLIMICROBIANA

En 35 casos (16%) se aislaron en el LCR otros microorganismos diferentes de *S. aureus*, que fueron considerados significativos. La infección polimicrobiana fue más frecuente en la M-SAMR que en la M-SAMS (23% vs. 11%; OR=2,4, IC 95% 1,1-5; p=0,01). En todos los casos las infecciones polimicrobianas se presentaron en pacientes neuroquirúrgicos con diversos factores de riesgo como dispositivos de LCR (28 casos), neurocirugía (23), fístula de LCR (13) o TCE (3). En la **tabla 4.10** se detallan los principales microorganismos aislados, siendo los más habituales los ECN (14 casos), seguidos por las BGN (13), enterococos (4), estreptococos (4) y otros (5).

C.2.5. CULTIVOS DE CONTROL

En 129 episodios (59%) se realizaron cultivos de control de LCR tras el inicio del tratamiento, a criterio del médico responsable. En 115 episodios (89%) se documentó negatividad del cultivo, sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS (87% vs. 90%; p=0,59). La mediana de tiempo hasta el primer cultivo negativo fue de 9 días (1-41 días) y fue similar en ambos grupos (p=0,5). Catorce pacientes presentaron cultivo persistentemente positivo (mediana 7 días; 1-35 días), 7 SAMR y 7 SAMS, de los que 7 eran portadores de derivación.

C.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

Se realizó TAC en 153 episodios (70%), que fue normal en 26 casos (18%) y patológica en 127 (82%), sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS. La mayor parte de los pacientes presentaban cambios postquirúrgicos o relacionados con la patología neurológica de base. El hallazgo más común fue la hidrocefalia, como patología basal o complicación evolutiva (69 casos), seguida de otros hallazgos inespecíficos como infarto (20), edema (17) o hemorragia (14). En 8 pacientes se observaron hallazgos típicos de ventriculitis y/o realce meníngeo y en otros 16 diversas complicaciones supuradas (absceso o empiema cerebral o espinal) que representaban infecciones primarias o complicaciones evolutivas de la meningitis.

Tabla 4.9.

Resistencia a antibióticos: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Antibiótico	SAMR (%)	SAMS (%)	OR (IC 95%)	p
Penicilina	86/86 (100)	115/125 (92)	•	<0,01
Gentamicina	39/60 (65)	3/103 (3)	63 (18-225)	<0,01
Rifampicina	16/72 (22)	1/104 (1)	29 (3.8-227)	<0,01
Ciprofloxacina	79/86 (92)	6/119 (5)	212 (68-656)	<0,01
Cotrimoxazol	15/80 (19)	1/117 (1)	27 (3.4-207)	<0,01
Eritromicina	50/61 (82)	8/98 (8)	51 (19-135)	<0,01
Clindamicina	50/70 (71)	3/102 (3)	82 (23-290)	<0,01
Vancomicina	0/86 (0)	0/124 (0)	•	•

Tabla 4.10

Microorganismos aislados en meningitis polimicrobianas: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Microorganismos	SAMR n= 20 (23%)	SAMS n=15 (11%)
<i>Estafilococo coagulasa negativo</i>	5	9
<i>Estafilococo coagulasa negativo</i>	5	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1
<i>Streptococcus spp.</i>	3	1
<i>Bacillus spp.</i>	1	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	0
<i>Propionibacterium spp.</i>	1	0
<i>Morganella morganii</i>	1	0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0
<i>Enterobacter spp.</i>	0	1
<i>Bacteroides spp.</i>	1	0

4.D. DATOS DE TRATAMIENTO

D.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

D.1.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

Se pautó antibioterapia empírica a 216 pacientes. La mayor parte recibió vancomicina (65%), en monoterapia o asociada a otros ATBs, seguida por pautas de cloxacilina u otros beta-lactámicos (17%) o bien cefalosporinas de tercera generación (9%). El resto fueron tratados con pautas alternativas que incluyeron carbapenemes, teicoplanina, linezolid u otros ATBs.

En la **tabla 4.11** se describen las principales pautas de ATBs, habiéndose observado diferencias significativas ($p < 0,01$) entre ambos grupos, con predominio de vancomicina en pacientes con SAMR y de beta-lactámicos como cloxacilina en pacientes con SAMS. Sin embargo, la pauta empírica fue considerada adecuada en la misma proporción de pacientes con SAMR y SAMS (81% vs. 86%; $p = 0,36$). En un subanálisis que excluyó las cefalosporinas de tercera generación como tratamiento adecuado de M-SAMS se observó que la proporción de pacientes con tratamiento adecuado seguía siendo similar en ambos grupos (80% vs. 76%; $p = 0,49$). Cuatro pacientes no recibieron antibioterapia empírica, uno de ellos a causa de fallecimiento precoz tras el diagnóstico de la meningitis.

Tabla 4.11.

Antibioterapia empírica: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Pauta antibiótica	SAMR n= 86 (%)	SAMS n=134 (%)
Vancomicina ± otros antibióticos	65 (77)	78 (58)
Cloxacilina / otro beta-lactámico	7 (6)	30 (22)
Cefalosporina 3ª generación	3 (2)	18 (13)
Carbapenem	3 (4)	1 (1)
Teicoplanina	1 (1)	1 (1)
Linezolid	1 (1)	1 (1)
Otros antibióticos	4 (7)	3 (2)
No tratamiento	2 (2)	2 (2)
Tratamiento adecuado	68/84 (81)	113/132 (86)

D.1.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DEFINITIVO

Tras la identificación de *S. aureus* y el resultado del antibiograma se modificó la pauta antibiótica en 91 pacientes (42%), con una frecuencia mayor en pacientes con SAMS que con SAMR (56% vs. 20%; $p<0,01$).

En la **tabla 4.12** se describen las principales pautas utilizadas en ambos grupos. La mayoría de pacientes con M-SAMR fueron tratados con vancomicina (92%) en monoterapia (64%) o combinada con otros antibióticos como rifampicina (15%), aminoglucósidos (6%) u otros antibióticos (7%). Una pequeña proporción de pacientes (6%) recibió ATBs alternativos como teicoplanina o linezolid.

En los pacientes con M-SAMS el ATB más utilizado fue la cloxacilina (55%), en monoterapia (34%) o combinada con rifampicina (13%) u otros ATBs (8%). Sin embargo, una significativa proporción de pacientes continuó tratamiento con

vancomicina (30%) en monoterapia (10%) o combinada con rifampicina (7%) u otros ATBs (13%). Un 12% de casos fueron tratados con cefalosporinas de tercera generación u otros betalactámicos.

La terapia combinada (con al menos dos ATBs activos) se usó con menor frecuencia en M-SAMR que en M-SAMS (21% vs. 40%; $p < 0,01$). Cinco pacientes (2 SAMR, 3 SAMS) no llegaron a recibir tratamiento definitivo durante más de 24 horas, 4 de ellos por fallecimiento precoz por shock séptico tras el diagnóstico.

La duración mediana del tratamiento ATB fue de 19 días (media: 21,4 \pm 14,7 días, 1-92), sin observarse diferencias entre los pacientes con SAMR y SAMS (18 vs. 19,5 días; $p = 0,44$). La duración mediana del tratamiento fue superior en los pacientes que sobrevivieron que en los que fallecieron (22 vs. 6,5 días; $p < 0,01$) pero tampoco se observaron diferencias entre los pacientes con SAMR y SAMS.

Las dosis medias diarias de los ATBs fueron las siguientes: vancomicina 1.960 ± 350 mg (IC 95%: 1.900-2.010), cloxacilina 11.690 ± 3.320 mg (IC 95%: 10.900-12.400) y rifampicina 720 ± 200 mg (IC 95%: 660-780).

D.1.3. TRATAMIENTO INTRATECAL

121

Se utilizó tratamiento ATB por vía intratecal en 38 enfermos, con mayor frecuencia en pacientes con SAMR que con SAMS (30% vs. 9%; $p < 0,01$). La vancomicina fue el antibiótico más utilizado (37 casos), asociada a amikacina en uno de ellos; otro paciente recibió tobramicina. La dosis media de vancomicina intratecal fue de $16,5 \pm 9,9$ mg/día (5-40 mg) y se empleó durante una mediana de 8,5 días (3-22).

Tabla 4.12.

Antibioterapia definitiva: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Pauta antibiótica	SAMR n= 86 (%)	SAMS n=134 (%)
Vancomicina	79 (92)	41 (30)
Vancomicina	55 (64)	14 (10)
Vancomicina + rifampicina	13 (15)	10 (7)
Vancomicina + otros antibióticos ¹	6 (7)	17 (13)
Vancomicina + aminoglucósido	5 (6)	0
Cloxacilina	0	74 (55)
Cloxacilina	0	46 (34)
Cloxacilina + rifampicina	0	18 (13)
Cloxacilina + otros antibióticos ²	0	5 (4)
Cloxacilina + cefalosporina ³	0	5 (4)
Cloxacilina	0	74 (55)
Otros antibióticos	5 (6)	16 (12)
Cefalosporina ³	0	9 (7)
Otros beta-lactámicos	0	4 (3)
Teicoplanina	1 (1)	0
Linezolid	2 (2)	2 (1)
Otros antibióticos ⁴	2 (2)	1 (1)
No tratamiento	2 (2)	3 (3)
Tratamiento intratecal	26 (30)	12 (9)

122

1. SAMR = cotrimoxazol (4), linezolid (1), ciprofloxacina (1).
1. SAMS = cefalosporina tercera generación (13), carbapenem (3), ofloxacina (1).
2. SAMS = aminoglucósido (3), vancomicina (2).
3. Cefalosporina de tercera generación.
4. SAMR y SAMS = fosfomicina.

D.2. TERAPIAS ADYUVANTES

La terapia con corticoides, habitualmente en forma de dexametasona, fue la medida complementaria más utilizada, sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS (27% vs. 37%; $p=0,13$). En la mayoría de pacientes (91%) los corticoides se administraron de forma previa o simultánea a los ATBs. Como se muestra en la **tabla 4.13**, tampoco existían diferencias en el empleo de manitol o de fármacos antiepilépticos entre ambos grupos.

Debido a la gravedad de la meningitis o la patología de base, 77 pacientes precisaron ingreso en UCI (35%) y 56 de ellos ventilación mecánica (25%), sin observarse diferencias entre ambos grupos (**Tabla 4.13**).

De los 134 pacientes portadores de derivación de LCR, ésta fue retirada en 110 casos (82%), sin diferencias entre SAMR y SAMS (78% vs. 86%; $p=0,25$). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la meningitis hasta la retirada de la derivación fue similar en ambos grupos (2,5 vs. 2,0 días; $p=0,47$).

Tabla 4.13.

Terapia adyuvante: Estudio comparativo entre SAMR y SAMS.

Terapia adyuvante	SAMR n=86 (%)	SAMS N=134 (%)	OR (IC 95%)	p
Corticoides	23 (27)	49 (37)	0,6 (0,3-1,1)	0,13
Manitol	1 (1)	3 (2)	0,5 (0,05-5)	0,56
Antiepilépticos	35 (41)	40 (30)	1,6 (0,9-2,8)	0,09
Ingreso en UCI	32 (37)	45 (34)	1,1 (0,6-2,0)	0,58
Ventilación mecánica	20 (23)	36 (27)	0,8 (0,4-1,5)	0,54
Retirada de derivación	50/64 (78)	60/70 (86)	0,59 (0,2-1,4)	0,25

4.E. DATOS DE EVOLUCIÓN

E.1. MORTALIDAD

En los primeros 30 días tras el diagnóstico de la meningitis fallecieron 57 pacientes, lo que determina una mortalidad global de la serie del 26%. No existían diferencias significativas entre SAMR y SAMS (31% vs. 22%; OR=1,5, IC 95% 0,8-2,9; p=0,13).

La mayoría de pacientes (48/57=84%) falleció como consecuencia directa de la meningitis, siendo menos frecuente esta circunstancia en pacientes con SAMR que con SAMS (74% vs. 93%; p=0,04). Entre los pacientes con SAMS la causa de la muerte fue la meningitis en todos menos en 2: estatus epiléptico tardío (1) y sepsis no relacionada (1). Entre los enfermos con SAMR la mortalidad fue secundaria a meningitis en 20 casos y a otras causas en 7: neumonía (2), sepsis (1), meningitis tuberculosa (1), encefalopatía basal (1) y no filiada (2).

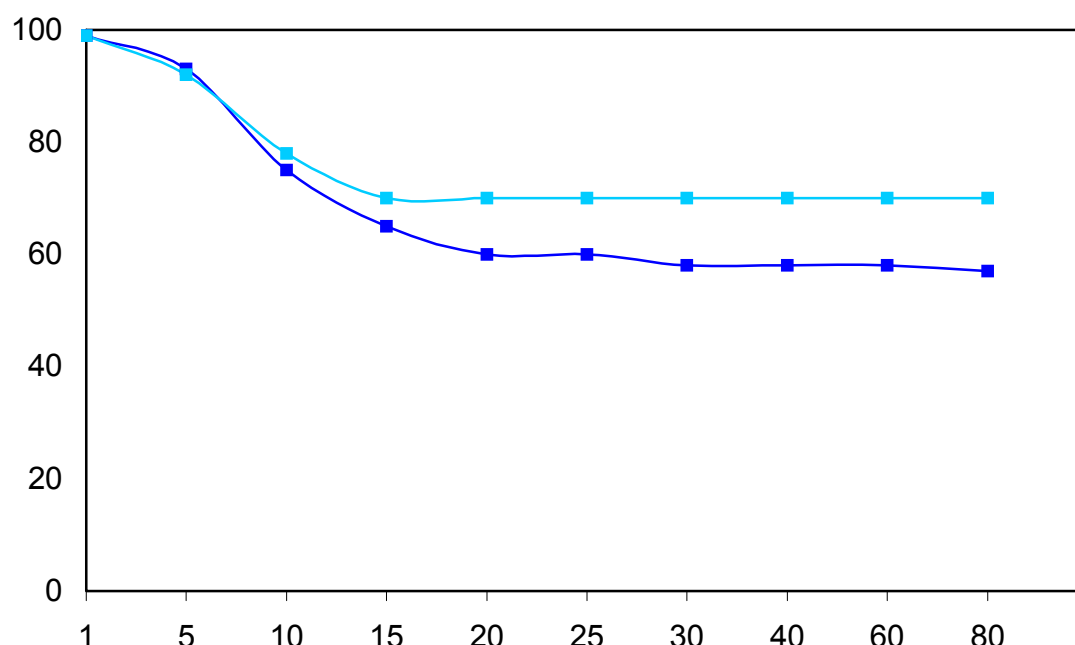
E.2. SUPERVIVENCIA

La **figura 4.3** muestra la curva de supervivencia (Kaplan-Mayer) de los pacientes durante el ingreso. Como puede observarse, el fallecimiento fue un fenómeno precoz en el tiempo (mediana: 6 días, 1-32), y la mayoría de pacientes falleció en las dos primeras semanas tras el diagnóstico de la meningitis, sin observarse diferencias significativas entre los pacientes con SAMR y SAMS (p=0,4). En los pacientes que sobrevivieron, la duración de la estancia mediana tras el diagnóstico de meningitis fue de 37 días (5-279), sin observarse tampoco diferencias entre ambos grupos.

La estancia mediana total fue superior en los pacientes con SAMR que con SAMS (57 vs. 42 días; $p=0,004$) pero, como ya se ha mencionado previamente, este hallazgo puede explicarse por la estancia más prolongada previa al desarrollo de la meningitis de los pacientes con SAMR.

Figura 4.3.

Estudio comparativo de supervivencia en meningitis SAMR y SAMS (Kaplan-Mayer): tiempo tras el diagnóstico (días).



E.3. SECUELAS

La frecuencia de secuelas neurológicas fue algo superior en los pacientes con SAMR que con SAMS (58% vs. 41%; $p=0,04$). Sin embargo, la proporción de pacientes con secuelas secundarias a la meningitis fue similar en ambos grupos (9% vs. 15%; $p=0,49$).

4.F. FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD

F.1. ANALISIS UNIVARIANTE

En la **tabla 4.14** se muestran de forma comparativa las principales variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes vivos y fallecidos en los primeros 30 días tras el diagnóstico, con especial referencia a los factores asociados a mayor mortalidad en el estudio univariante.

F.1.1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

No se detectaron diferencias en la mortalidad respecto al sexo o la edad. La existencia de patología médica (OR=4,2) y la gravedad de la enfermedad de base (Mc Cabe rápidamente o últimamente fatal; OR=2,8) se asociaron a una mayor mortalidad. Por el contrario, la adquisición nosocomial de la infección (OR=0,2) y la presencia de patología neuroquirúrgica (OR=0,1) o neurológica (OR=0,2) fueron factores protectores.

F.1.2. FACTORES CLÍNICOS

Entre las variables clínicas relacionadas con la mortalidad se encontraba la alteración de nivel de conciencia (OR=3,5), especialmente el coma (OR=7,1) y el déficit neurológico focal (OR=4,9), así como ciertas complicaciones como shock séptico (OR=44,7), coagulopatía (OR=19), bacteriemia (OR=3,5) y la necesidad de ingreso en UCI (OR=4,5). La cefalea (OR=0,3) y los signos meníngeos (OR=0,4) tuvieron por el contrario un impacto favorable. Aunque la presencia de infecciones específicas como la

endocarditis (OR=13,1) y de catéter (OR=9,4) condicionaron mayor mortalidad, la infección estafilocócica asociada no determinó peor pronóstico global ($p=0,46$), como tampoco lo supuso la aparición de complicaciones supuradas ($p=0,38$).

Como se ha descrito previamente, la infección por SAMR no se asoció a mayor mortalidad; la frecuencia de infección por SAMR fue similar en los pacientes que fallecieron o sobrevivieron (47% vs. 36%; $p=0,13$).

F.1.3. FACTORES DE TRATAMIENTO

La mortalidad fue discretamente superior en aquellos pacientes que recibieron antibioterapia empírica inadecuada, pero sin alcanzar significación estadística ($p=0,09$). De la misma forma, los fallecidos recibieron con mayor frecuencia tratamiento definitivo combinado pero sin diferencias significativas ($p=0,20$). En los pacientes con SAMS la mortalidad fue similar en los pacientes que recibieron tratamiento definitivo con cloxacilina (20%) o con vancomicina (15%), tanto en monoterapia o como en combinación con otros fármacos. El empleo de diferentes medidas adyuvantes como corticoides ($p=0,27$), manitol ($p=0,26$) o antiepilépticos ($p=0,64$) no modificó el riesgo de muerte. Por el contrario, la retirada de la derivación de LCR se mostró como un factor protector de mortalidad (OR=0,2).

F.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD

En el estudio multivariante con objetivo predictivo se incluyeron las variables asociadas con la mortalidad en el estudio univariante de mayor significación clínica, además de aquellas otras variables que a pesar de no haber resultado significativas, su inclusión tenía sentido clínico (como edad y sexo). Con el fin de conocer el significado pronóstico de la resistencia a meticilina, dado que el principal objetivo del estudio era la comparación entre SAMR y SAMS, se decidió introducir esta variable en el modelo final, a pesar de no resultar significativa en el análisis univariante. Se decidió incluir ocho variables en el modelo máximo que fueron las siguientes: edad, sexo, infección por SAMR, adquisición nosocomial de la meningitis, gravedad de enfermedad de base (Mc Cabe-Jackson), patología neuroquirúrgica, coma y shock séptico.

Como se detalla en la **tabla 4.15**, el estudio multivariante identificó las siguientes variables relacionadas con la mortalidad: presencia de shock séptico (OR=36,4), gravedad de enfermedad de base (Mc Cabe-Jackson última o rápidamente fatal) (OR=3,7) e infección por SAMR (OR=3,0), en tanto que la presencia de patología neuroquirúrgica subyacente fue un factor protector (OR=0,2). El modelo se encuentra bien calibrado (p del test de Hosmer-Lemeshow igual a 0,88) y discrimina muy bien (área bajo la curva ROC igual a 0,83).

Tabla 4.14.Factores pronósticos de mortalidad de la meningitis por *S. aureus*.

Factores de riesgo	Vivos n=163 (%)	Fallecidos N=57 (%)	OR (IC 95%)	p
Epidemiológicos				
Edad, media \pm DE (años)	51,1 \pm 17,8	54,6 \pm 19,3	•	0,20
Varones	94 (58)	37 (65)	1,3 (0,7-2,5)	0,33
Adquisición nosocomial	141 (86)	35 (61)	0,2 (0,1-0,4)	<0,01
Mc Cabe-Jackson fatal*	33 (20)	24 (42)	2,8 (1,4-5,4)	<0,01
Patología neuroquirúrgica	141 (86)	29 (51)	0,1 (0,08-0,3)	<0,01
Patología neurológica	127 (78)	28 (49)	0,2 (0,14-0,5)	<0,01
Patología médica	86 (53)	47 (82)	4,2 (1,9-8,8)	<0,01
Clínicos				
Cefalea	85 (53)	17 (30)	0,3 (0,1-0,7)	<0,01
Signos meníngeos	65 (40)	14 (25)	0,4 (0,2-0,9)	0,03
Alteración de conciencia	79 (49)	44 (77)	3,5 (1,7-7,0)	<0,01
Coma	7 (4)	14 (25)	7,1 (2,7-18)	<0,01
Déficit neurológico	9 (6)	13 (23)	4,9 (2,0-12)	<0,01
Shock séptico	3 (2)	26 (46)	44,7 (12-156)	<0,01
Coagulopatía	1 (1)	6 (10)	19 (2,2-162)	<0,01
Bacteriemia	33/85 (39)	27/39 (69)	3,5 (1,5-7,9)	<0,01
Ingreso en UCI	42 (26)	35 (61)	4,5 (2,4-8,6)	<0,01
Infección por SAMR	59 (36)	27 (47)	1,5 (0,8-2,9)	0,13
Infección asociada	71 (44)	28 (49)	1,2 (0,6-2,2)	0,46
Complicación supurada	18 (11)	4 (7)	0,6 (0,1-1,8)	0,38
Terapéuticos				
ATB empírica inadecuada	22 (14)	14 (23)	0,5 (0,2-1,1)	0,09
ATB definitiva combinada	49 (30)	21 (40)	1,5 (0,7-2,8)	0,20
Terapia con esteroides	50 (31)	22 (37)	1,4 (0,7-2,6)	0,27
Retirada de derivación	96 (87)	14 (58)	0,2 (0,07-0,5)	<0,01

* Pacientes con enfermedad de base rápidamente o últimamente fatal.

Tabla 4.15.

Estudio multivariante de mortalidad (modelo predictivo): variables independientes que permanecieron en el modelo final.

Variable	OR	IC 95%	p
Shock séptico	36,46	9,22-144,2	<0,01
Gravedad de la enfermedad base	3,77	1,66-8,52	<0,01
Infección por SAMR	3,03	1,27-7,23	0,01
Patología neuroquirúrgica	0,26	0,09-0,72	0,01

Por otro lado, se llevó a cabo un modelo estimativo con el objetivo de valorar la asociación entre infección por SAMR y mortalidad, ajustando por posibles variables confusoras como edad, gravedad de enfermedad de base (Mc Cabe-Jackson última o rápidamente fatal), presencia de patología neuroquirúrgica, presencia de shock séptico y coma. En el modelo final, solamente permaneció como variable confusora la presencia de patología neuroquirúrgica y la asociación entre infección por SAMR y mortalidad resultó en un OR de 3,61 (IC 95% 1,65- 7,92) (Tabla 4.16)

Tabla 4.16.

Estudio multivariante de mortalidad: Modelo estimativo.

Variable	Modelo crudo OR (IC 95%)	Modelo ajustado OR (IC 95%)
Infección por SAMR	1,59 (0,86-2,92)	3,61 (1,65-7,92)

En los siguientes apartados de la discusión se comentan los principales hallazgos del estudio siguiendo el orden de los objetivos planteados y los resultados obtenidos. En las diferentes secciones se comparan los principales aspectos de la infección con las principales series de MSA y otras meningitis bacterianas, dado que los estudios sobre SAMR son muy escasos en la literatura.

5.A. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DEMOGRÁFICOS

A.1. INCIDENCIA

S. aureus es la causa de un 1-10% de las meningitis bacterianas (145,161,192). En la serie del HRC, la MSA supuso hasta un 10% de las meningitis bacterianas durante el período 1995-2005 (150), porcentaje superior al de series previas (128-147). Este hallazgo puede explicarse por la elevada proporción de casos asociados a neurocirugía, aproximadamente la mitad de los episodios diagnosticados durante este período (200). Estos datos coinciden con los de dos series recientes de Dinamarca y Taiwán, en las que *S. aureus* representó un 9% y 8,3% de los casos respectivamente (154,155).

La proporción de casos de MSA debidos a SAMR es variable y oscila entre el 0% y 19% en los diferentes estudios. Teniendo en cuenta el progresivo incremento de prevalencia de SAMR tanto a nivel nosocomial como comunitario (216) es previsible que la incidencia de M-SAMR también aumente en próximos años y en este sentido apuntan diversos estudios publicados (142-145,147-149,203). Desgraciadamente, debido al diseño del estudio, no fue posible valorar la evolución temporal de la M-SAMR. En la serie de Chang, SAMR representaba el 4,8% de casos de meningitis bacteriana, cifra superior a la descrita en el HRC (2,3%), en el que todas las cepas aisladas antes de 1995 eran

sensibles a meticilina mientras que después de esta fecha un 79% eran resistentes (174). Esta tendencia creciente también se ha observado en el Hospital Clínico de Asturias, donde SAMR representó el 52% de los casos de MSA en la última década y en el HRC donde todos los casos de SAMR aparecieron en los últimos 10 años (150,173).

A.2. SEXO Y EDAD

Como en otras meningitis bacterianas, la MSA es más frecuente en varones con una proporción que oscila entre 44-70% (26,145, 150). Un resultado semejante se observó en nuestra serie (56% en SAMS y 65% en SAMR) así como en otras por SAMR (46-80%) (173,174,176). La MSA puede presentarse en todas las edades de la vida, aunque es más frecuente en adultos. Cuando aparece en niños suele presentarse en inmunodeprimidos, prematuros o con anomalías congénitas del SNC (145). Nuestra serie solo incluyó a pacientes adultos y su edad media fue similar en SAMR y SAMS (51,5 vs. 52,3 años), sin observarse diferencias respecto a otras series de M-SAMR (34-59 años) (173,174,176). En el estudio comparativo de Chang, la edad de los pacientes con SAMR fue algo superior a la de los pacientes con SAMS (176).

A.3. ORIGEN DE ADQUISICIÓN

Como se ha comentado, la MSA suele ser una infección nosocomial relacionada con patología neuroquirúrgica (145). Sin embargo, las infecciones espontáneas suelen ser de adquisición comunitaria y relacionada con infecciones no meníngeas de diversos origen (145,151). La mayoría de estudios sobre MSA describen series generales (145,151), aunque existen estudios de colectivos específicos como formas comunitarias (149), postquirúrgicas (173,176,211), hematógenas (148,151) o pediátricas (218-220).

Nuestro estudio ha mostrado que la M-SAMR suele ser una infección nosocomial con mayor frecuencia que la M-SAMS (93% vs. 72%). En la misma línea se encuentran las tres series previas de M-SAMR. Dos de ellas sólo incluyeron formas nosocomiales (173,176), mientras que en la tercera, que comparaba SAMR y SAMS, también mostró mayor frecuencia de adquisición nosocomial en M-SAMR (100% vs. 25%) (174). En las infecciones nosocomiales de nuestra serie, la duración del ingreso previa a la meningitis fue significativamente superior en pacientes con SAMR que con SAMS (25,5 vs. 13 días). Este resultado puede explicarse porque la duración de la hospitalización, especialmente en UCI, es un factor de riesgo habitual en infecciones por SAMR (221,222).

Aunque la M-SAMR suele ser de adquisición nosocomial, también puede ser comunitaria, como sucedió en 6 de nuestros pacientes (7%). Sin embargo, en casi todos ellos, existía algún factor predisponente: uno era portador de DVP desde hacía cinco años y en otros 3 existía patología médica subyacente (insuficiencia renal, neoplasia y EPOC, en tratamiento crónico con diálisis, quimioterapia y esteroides, respectivamente) que hacía de la meningitis una infección relacionada con la atención sanitaria. El término de infección asociada a los cuidados sanitarios (“Health-care associated infection”) se ha acuñado para describir el mayor riesgo de infección por microorganismos multirresistentes (entre los que se incluye SAMR) en pacientes en contacto habitual con el medio sanitario, residentes en asilos o con ingreso hospitalario reciente (223). Solo dos enfermos con M-SAMR comunitaria no tenían un claro factor de riesgo para la aparición de este microorganismo.

El aumento de la prevalencia de SAMR a nivel comunitario es ya un fenómeno epidemiológico de distribución mundial y en este sentido hay que reseñar que se están empezando a comunicar casos de meningitis por cepas comunitarias de SAMR (224). Recientemente se han descrito 5 casos de meningitis comunitarias, en 4 de ellos se identificó un factor predisponente (TCE o infección asociada como sinusitis, otitis o celulitis) y todas fueron infecciones con graves complicaciones como trombosis de seno cavernoso, infarto cerebral, neumonía necrotizante o infección diseminada, que condicionó la muerte en 3 de ellos (225). En España la mayoría de casos de SAMR comunitario se presentan en niños con infecciones leves (celulitis, otitis) pero ocasionalmente aparecen infecciones invasivas, como un caso reciente de meningitis (226).

A.4. ENFERMEDAD DE BASE

A.4.1. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE

Como se ha descrito en estudios previos, la mayoría de los pacientes presentan enfermedades de base neuroquirúrgicas, neurológicas y médicas (145,150). La patología médica es más frecuente en la M-SAMS, pero sin alcanzar diferencias significativas. Cuando se utilizaron los criterios de Mc Cabe-Jackson para clasificar su gravedad, tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos.

A.4.2. PATOLOGÍA NEUROQUIRÚRGICA Y NEUROLÓGICA

En la MSA la proporción de casos postquirúrgicos ha sido muy variable oscilando entre 35% y 63% (142,145-148,150). Una elevada proporción de enfermos en nuestra serie tenía patología neuroquirúrgica (77%) o neurológica (70%), siendo más importantes las siguientes: neurocirugía, dispositivos y fístula de LCR, TCE, tumores cerebrales, hidrocefalia e ictus, como se ha

descrito previamente (145,148). Estudios previos han mostrado que los sistemas de derivación de LCR son el principal factor de riesgo para MSA, existiendo este antecedente en un 82-89% de los enfermos (148,150).

Aunque las meningitis asociadas a neurocirugía fueron las más frecuentes de la serie global, su incidencia fue significativamente mayor en pacientes con SAMR que con SAMS (91% vs. 69%) debido a la mayor proporción de enfermos que tenía derivación del LCR (74% vs. 52%) o TCE (12% vs. 2%) como se describe en series previas de M-SAMR (173,174,176). En las infecciones asociadas a derivaciones transitorias de LCR, éstas fueron más tardías en pacientes con SAMR que SAMS (18 vs. 7 días) como ya se ha observado en una serie de M-SAMR postquirúrgica (173). El antecedente de intervención neuroquirúrgica fue también más frecuente (45% vs. 33%) pero sin alcanzar significación estadística. La hidrocefalia ha sido destacada como antecedente habitual (36%) de la M-SAMR en la serie de Chang (174).

Nuestros resultados son concordantes con los de series previas de M-SAMR. Mientras que dos de ellas solo incluyeron pacientes quirúrgicos (173,176), en la tercera existía mayor frecuencia de MQ en pacientes con SAMR respecto a SAMS (91% vs. 25%) (174). En la serie del HRC que incluyó 44 episodios de MSA, los 6 causados por SAMR fueron postquirúrgicos (150). La mayor prevalencia de SAMR en infecciones postquirúrgicas puede explicarse por la duración prolongada del ingreso hospitalario que condiciona mayor riesgo de colonización y posterior infección facilitada por la cirugía (84). La alta proporción de casos relacionados con neurocirugía refleja la epidemiología de la meningitis en la era post-antibiótica. Un 45-52% de las meningitis nosocomiales en adultos se desarrolla sobre dispositivos de LCR, que constituyen

en la actualidad su principal factor de riesgo (150,176,227). En términos generales puede decirse que los factores predisponentes para la infección postquirúrgica son comunes para SAMR y SAMS entre los que destacan la derivación o fistula de LCR, la cirugía y el TCE (41,174).

A.4.3. PATOLOGÍA MÉDICA GRAVE

En pacientes no quirúrgicos la MSA aparece en pacientes de edad avanzada (143,147,148,150) en que es habitual encontrar enfermedades subyacentes graves (45-81%) como diabetes, cardiovascular, neoplasia, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, cirrosis, ADVP, enfermedades autoinmunes y estados de inmunodepresión (145,146,149,150,152). Similares resultados se han observado en nuestro estudio, en el que aproximadamente la mitad de los enfermos presentaba alguna patología médica basal grave.

En relación a la infección por SAMR, aunque en la serie comparativa de Chang la patología médica era más común en SAMS que SAMR (75% vs 62%) (174), nuestros resultados no confirmaron este hallazgo, siendo la frecuencia similar en ambos grupos (63% vs. 59%). El grupo de pacientes con infección espontánea si presentó patología médica con mayor frecuencia que los enfermos con MQ, como se ha comunicado en series de MSA (145). La existencia de comorbilidades aumenta el riesgo de infección por bacterias multirresistentes, por el mayor riesgo de exposición (228).

A.5. INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA ASOCIADA

El principal mecanismo patogénico de la MSA espontánea es la diseminación meníngea por vía hematógena de infecciones originadas en otras localizaciones, entre las que destacan endocarditis y osteoarticulares, siendo menos comunes las cutáneas, de herida quirúrgica, urinarias o pulmonares (145,146,148,150,151). Por este motivo es más frecuente encontrar otros focos de infección estafilocócica asociada en la ME que en la MQ (150).

En nuestra serie las infecciones estafilocócicas asociadas fueron más frecuentes de forma significativa con SAMS que con SAMR (53% vs. 33%), con una incidencia similar a la de series recientes de MSA hematógena (35-89%) (147,149, 151,152). Este hallazgo puede explicarse por la mayor frecuencia de infecciones espontáneas en los pacientes con SAMS. Las más frecuentes fueron las de herida quirúrgica, pulmonares y cutáneas en ambos grupos, mientras que las endocarditis aparecieron exclusivamente en pacientes con SAMS. En las dos series de M-SAMR en que se describe este dato, existía infección asociada en un 0-20% de los casos, situación que fue también más común con SAMS que SAMR (62% vs. 0%) (174,176).

El aislamiento de *S. aureus* en diferentes muestras clínicas es relativamente frecuente en la MSA, apareciendo en un 50-100% de los casos (144, 149). También en nuestra serie se documentó *S. aureus* en muestras de aspirado bronquial, catéter, piel y orina en una alta proporción de pacientes (44%). Hay que reseñar sin embargo, que en la ME el foco primario de infección puede no ser evidente o incluso pasar desapercibido en un 40-50% de los casos (147). Algunos autores han sugerido que en la MSA espontánea y/o comunitaria se debe hacer una búsqueda activa del foco primario con el fin de descartar infecciones ocultas como endocarditis, neumonía, sinusitis y osteomielitis (151,152).

A.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA MENINGITIS POR SAMR

En los últimos años hemos asistido a un progresivo aumento de la incidencia de infecciones por microorganismos resistentes, especialmente a nivel nosocomial. Un meta-análisis reciente identificó factores de riesgo comunes a estos microorganismos que pueden ser inherentes al paciente (edad, enfermedad de base y la gravedad de la misma) o derivados de la práctica médica (traslado entre hospitales, ingreso prolongado, cirugía, transplante, procedimientos invasivos o dispositivos y el empleo de ATBs) (77). Los factores de riesgo para la infección o colonización por SAMR varían según instituciones y poblaciones estudiadas (104), habiéndose identificado como principales factores de riesgo la gravedad de la enfermedad de base, el ingreso hospitalario prolongado, el tratamiento ATB previo y el estado de portador nasal (229).

Aunque muchos de estos factores se asociaron a mayor riesgo de SAMR en el estudio univariante de nuestra serie, el multivariante sólo identificó tres factores independientes que aumentaban el riesgo de presentar SAMR como causa de la meningitis: infección previa por SAMR (OR=29), duración de la estancia previa (OR=1,01) y presencia de sonda urinaria (OR=2,1); así como un factor protector, la infección estafilocócica asociada (OR=0,4).

140

La colonización o infección previa es un factor de riesgo habitual en pacientes con diversas infecciones por SAMR (82). Las tasas de colonización son más altas en determinados colectivos como los diabéticos, ADVP y trabajadores sanitarios. Las tasas de infección son mucho más bajas que las de colonización, de tal forma que solo un 30-60% de los pacientes críticamente enfermos colonizados por SAMR terminarán desarrollando infección, especialmente si son sometidos a

cirugía (82,230). La existencia de infección previa por SAMR se reveló como el factor de riesgo más significativo y se ha descrito previamente en series de bacteriemias (231-233).

La duración del ingreso hospitalario se asocia a mayor riesgo de SAMR, con un incremento del riesgo que oscila entre 1,7 y 17,5 (77). Aunque el uso de dispositivos invasivos como catéter venoso central, tubo endotraqueal o sonda nasogástrica condiciona mayor riesgo de infección por SAMR, sólo una serie previa ha descrito la asociación con sondaje urinario, lo que resulta relativamente novedoso (78). Por último, la presencia de una infección estafilocócica asociada se mostró como factor protector para infección por SAMR. (OR=0,4). Este fenómeno no ha sido previamente descrito y, como se ha comentado, puede deberse a que la infección estafilocócica asociada fue significativamente más frecuente en los pacientes con SAMS, siendo un indicador indirecto de menor riesgo de infección por SAMR.

5.B. DATOS CLÍNICOS

B.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso clínico de la MSA es habitualmente agudo, siendo el tiempo mediano de evolución de los síntomas de aproximadamente tres días. En concordancia con otros estudios, no se observaron diferencias importantes entre SAMS y SAMR (145,149).

La presentación clínica de la MSA es similar a la de otras meningitis bacterianas (146,148,151). La fiebre fue el síntoma más común, que apareció en la mayor parte de los pacientes (70-98%) (145,148-150). También fueron habituales la alteración del nivel de conciencia (75-98%) y signos meníngeos (45-75%) (145,148,149). Nuestra serie solo incluyó a pacientes adultos pero se ha comunicado que, como sucede en otras meningitis en la infancia, la presentación clínica de MSA en niños es con frecuencia atípica (145,146).

Con respecto a la M-SAMR, la información clínica es escasa en estudios previos pero puede decirse que no existen diferencias respecto a series de M-SAMS. La mayoría de los pacientes presenta fiebre (100%), alteración del estado mental (80-100%) y signos meníngeos (60%) siendo menos frecuente la crisis convulsiva (27-30%) y el shock séptico (9%) (173,174,176). En nuestro estudio se observó que la alteración de estado mental fue significativamente más común en pacientes con SAMR (66%) que con SAMS (49%). Este hallazgo puede deberse a que los pacientes con SAMR presentaban mayor incidencia de patología neurológica y neuroquirúrgica basal que los pacientes con SAMS, cuya sintomatología era imposible diferenciar de la causada por la meningitis.

La M-SAMS es con frecuencia una infección espontánea comunitaria y esta circunstancia puede justificar la menor incidencia de alteración mental descrita en estos pacientes (191,206,234). Solo en la serie de MSA de Gordon se observó el fenómeno contrario, siendo la alteración del estado mental más común en los pacientes con infección espontánea (75%) que con infección quirúrgica (39%), sin que exista una clara explicación para este hallazgo (144).

Aunque algunas series de MSA hematógena han observado una alta incidencia de déficit focal (25-34%) (146,148), en nuestro estudio su frecuencia fue menor tanto en SAMR como SAMS (9 y 10% respectivamente), con datos similares a los de series comunitarias de MSA (3-19%) (148,151). La crisis convulsiva fue una complicación poco frecuente de la meningitis por SAMR y SAMS (8% y 3% respectivamente), pero se ha observado una incidencia mayor en series de MSA hematógena (12-25%) (148,149) y en otras de M-SAMR (27-30%) (174,176). Hay que recordar en este sentido que, muchos de los enfermos tenían patología subyacente de SNC y recibían tratamiento o profilaxis con antiepilépticos.

La aparición de exantema, petequial o purpúrico, es un hallazgo relativamente frecuente en meningitis (11-26%), sobre todo en la meningocócica que suele deberse a alteraciones de la hemostasia como trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada (191,192). En nuestra serie su incidencia fue similar en pacientes con SAMR y SAMS (2-6%), pero claramente inferior a la de series previas de MSA (17-35%) (145,148-150). Aunque no hemos encontrado una clara explicación para este fenómeno, pensamos que puede deberse a la falta de información específica sobre esta variable en la historia clínica.

B.2. COMPLICACIONES

En nuestra experiencia, la frecuencia de complicaciones fue algo superior en la M-SAMS a la M-SAMR (68% vs. 58%) tanto de las complicaciones sistémicas (sepsis, shock o coagulopatía) como de las focales, aunque de forma no significativa.

B.2.1. COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Respecto a las complicaciones sistémicas, no existían diferencias entre SAMR y SAMS en la frecuencia de sepsis y sepsis grave (43-45%) ni de shock séptico (12-14%). En series previas de MSA se ha observado mayor frecuencia de shock séptico en la ME (25-57%) que en la MQ (0-17%) (146,148-150,176), cuya aparición parece más relacionada con la patogenia de la infección que con la presencia de SAMR o SAMS. Nuestro estudio ha confirmado esta circunstancia, siendo el shock séptico significativamente más frecuente en la ME (42%) que en la MQ (5%), independientemente de la presencia de SAMR o SAMS. Hay que destacar en este sentido que la ME por *S. aureus* es una de las infecciones con mayor incidencia de shock séptico (25-57%), incluso superior a la de microorganismos como neumococo (16%-31%) o meningococo (3-43%) (206,208,235)

144

Sin embargo, hemos observado una incidencia relativamente baja de coagulopatía (2-4%) respecto a series de MSA (7-19%) (145,147,149) o meningitis neumocócica (11%) (206). Estas diferencias pueden deberse a los diferentes criterios de definición utilizados. En la MSA, la coagulopatía grave en forma de coagulación intravascular diseminada se ha asociado con la presencia de endocarditis, infección por SAMR y alta mortalidad (145). Solo 7 pacientes de nuestra serie presentaron coagulopatía

grave (2 SAMR y 5 SAMS). En todos los casos se trataba de infecciones no quirúrgicas que aparecieron en enfermos con patología médica, 3 cursaron con endocarditis, falleciendo 6 pacientes en los que la meningitis se complicó con shock séptico.

B.2.2. COMPLICACIONES SUPURADAS

Las complicaciones focales supuradas son poco frecuentes. Desde la introducción de las modernas técnicas de imagen se han descrito abscesos cerebrales por BGN en neonatos con meningitis o septicemia (236). La frecuencia de complicaciones supuradas fue similar en los pacientes con SAMR y SAMS (8-11%), siendo la más común el absceso cerebral. Las complicaciones supuradas mayores tales como empiema subdural o absceso cerebral son aún más raras en la meningitis sobre derivación. Los pocos casos publicados se han descrito en pacientes en que no se ha retirado el dispositivo o han sido tratados con ATBS inadecuados (190).

Estudios previos han relacionado la aparición de absceso cerebral como una complicación de endocarditis. En una serie previa que describía 33 casos de MSA, 7 de los 9 pacientes que tenían absceso cerebral presentaban endocarditis (145). También en la serie de Roberts se documentó endocarditis en uno de los dos pacientes con absceso cerebral (142).

5.C. DATOS DE DIAGNÓSTICO

C.1. ESTUDIO CITOQUÍMICO DEL LCR

Los hallazgos citoquímicos de la MSA son similares a los de otras meningitis purulentas (145,149). En nuestra serie no se detectaron diferencias significativas entre pacientes con SAMR y SAMS, aunque en los primeros se observó una menor respuesta inflamatoria, expresada por valores inferiores de leucocitos. Este hallazgo no se ha descrito en series comparativas previas (173,176) y puede deberse a que una gran parte de enfermos con SAMR tenían infección postquirúrgica, secundaria a derivación de LCR, en las que es habitual una menor respuesta inflamatoria (142,150). Similares hallazgos se han descrito en alguna serie de MSA comunitaria y también en neonatos en los que los valores de leucocitos y proteínas son menores que en adultos (145,152). En series de SAMR en que se aportan datos citoquímicos del LCR sus hallazgos son similares a los nuestros (173,174,176).

C.2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico microbiológico de la MSA fue confirmado en todos los pacientes por cultivo de LCR y/o sangre, dado que constituía el criterio de inclusión.

146

C.2.1. TINCION GRAM DEL LCR

La tinción de Gram permite la identificación inicial de las bacterias y la orientación del tratamiento empírico (159). En nuestro estudio esta técnica fue significativamente más sensible en SAMR (49%) que SAMS (34%). La sensibilidad global fue superior a la descrita en estudios generales de MSA (20-44%) (143,145,147,148,151), pero inferior a la de dos series de SAMS (62-82%) (146, 149). En el único estudio sobre M-SAMR en que se aporta este dato, la tinción de Gram fue positiva en solo el 20% de los pacientes (176).

La diferente sensibilidad observada entre SAMR y SAMS no ha sido previamente descrita y, aunque no existe una clara explicación para este hallazgo, puede deberse a que la interpretación de esta técnica es subjetiva, hecho especialmente relevante al tratarse de un estudio multicéntrico.

Es importante recordar que muchos casos eran secundarios a derivación, patología en que la sensibilidad de esta técnica es baja para microorganismos Gram positivos (36%) (237). Así por ejemplo en la serie de Fong, que exclusivamente incluía infecciones por SAMS, la tinción de Gram del LCR fue negativa en todos los pacientes con meningitis asociada a derivación. Otra posible explicación para este hallazgo es el uso previo de ATBs, habitual en pacientes hospitalizados (143).

C.2.2. HEMOCULTIVOS

Como ya se ha comentado, la bacteriemia es un fenómeno frecuente en la MSA, con porcentajes globales que oscilan entre 44 y 100% (145,150). En concordancia con estos datos, los hemocultivos fueron positivos en el 48% de los pacientes en que se efectuaron. La bacteriemia fue significativamente más frecuente en pacientes con SAMS que con SAMR (56% vs. 36%; $p=0,03$). Estos resultados concuerdan con los estudios comparativos de Chang (27% vs. 75%) Guardado (8% vs. 25%) (173,174) y con series previas de SAMR en que la bacteriemia es poco común (8-27%) (173,174,176). Este fenómeno guarda relación con la patogenia de la infección, puesto que la mayoría de M-SAMR son postquirúrgicas mientras que las M-SAMS son espontáneas y es un hecho conocido que la frecuencia de bacteriemia es mayor cuando la infección es espontánea (60-

100%) (143,144,147-149) que cuando es postquirúrgica (0-37%) (143,147,148,150).

Es interesante señalar que la infección estafilocócica asociada fue más frecuente en pacientes con SAMS que SAMR (53% vs. 33%) y que todos los casos de endocarditis fueron por SAMS. Es un hecho conocido la tendencia de *S. aureus* a producir complicaciones a nivel de SNC (238). Sin embargo, la barrera hemato-encefálica es un mecanismo eficaz frente a la infección por *S. aureus* como demuestra el hecho de que sólo un 1% de bacteriemias estafilocócicas se complica con meningitis (146,148,151).

C.2.3. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Como es habitual las cepas de SAMR fueron con frecuentemente resistentes a múltiples ATBs como aminoglucósidos y quinolonas, siendo menor la resistencia a cotrimoxazol y rifampicina, patrón habitual de multirresistencia en SARM de origen hospitalario (239). No se observaron cepas con sensibilidad disminuida o resistencia a vancomicina o teicoplanina.

Por el contrario, las cepas de SAMS fueron sensibles a la mayoría de ATBs, concordante con su origen comunitario. Estudios previos han documentado un mayor nivel de resistencia en cepas de SAMS aisladas en MSA postquirúrgicas (148). Aunque un 7% de las M-SAMR eran de adquisición comunitaria, su patrón de resistencia era semejante al de las cepas nosocomiales y claramente diferente al de las cepas comunitarias.

No se han encontrado cepas de SAMR resistentes a vancomicina debido a su baja prevalencia en España y tampoco se han encontrado cepas sospechosas de C-SAMR, al tratarse de un fenómeno excepcional en nuestro medio durante el período en que se efectuó el estudio. El primer caso de infección por C-SAMR fue publicado en España en 2006 (240).

C.2.4. MENINGITIS POLIMICROBIANAS

Las infecciones polimicrobianas representan el 1-14% de meningitis bacterianas (192). Existía infección polimicrobiana en 35 casos de la serie (16%) y su frecuencia fue significativamente mayor en pacientes SAMR (23% vs. 11%). En todos los casos se trataba de infecciones nosocomiales y con antecedentes de patología quirúrgica como se ha descrito previamente (241). En los trabajos sobre MSA en que se ha revisado este aspecto, la incidencia de infección polimicrobiana ha sido inferior (7-8%), habiéndose observado con mayor frecuencia en MQ que en ME (143,150). En las tres series de M-SAMR publicadas hasta la fecha se ha comunicado una proporción de meningitis polimicrobianas similar a la nuestra (20-54%), que se ha relacionado con el antecedente de patología quirúrgica, especialmente de derivación de LCR (173,174,176).

En la serie de Guardado también se observó una mayor frecuencia de infecciones polimicrobianas en pacientes con SAMR (54%) que SAMS (25%) (173).

Los microorganismos implicados en las infecciones polimicrobianas fueron los habituales en esta situación: BGN, ECN, enterococos y estreptococos (242). En los últimos años se ha asistido a un aumento de la incidencia de meningitis causadas por BGN multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) así como por bacterias consideradas clásicamente contaminantes (*Corynebacterium* y *Propionibacterium*) (243), de las que hemos observado algún caso en nuestra serie. A pesar de la alta proporción de cepas resistentes, la mortalidad de las meningitis polimicrobianas fue inferior (17%) a la de las monomicrobianas (28%) como se ha descrito en la literatura (174,200).

C.2.5. CULTIVOS DE CONTROL DE LCR

El cultivo de LCR suele ser negativo a las pocas horas de iniciar el tratamiento ATB, dependiendo del microorganismo implicado. La persistencia de cultivo positivo después de 24 horas se correlaciona con mayor incidencia de complicaciones y secuelas (244). La punción lumbar de control tras 24-48 horas suele estar indicada para valorar la respuesta al tratamiento en situaciones especiales como meningitis por BGN, neumococo resistente a beta-lactámicos o pacientes inmunodeprimidos en que el tratamiento puede estar comprometido (167,245).

Se efectuaron cultivos de control a un 59% de los enfermos de la serie, siendo negativo en una proporción similar de pacientes con SAMR y SAMS (87% vs. 90%). El tiempo hasta la negativización del cultivo fue también semejante en ambos grupos (mediana de 9 días). En una serie de MSA en que se efectuaron cultivos de control, se observó que el tiempo hasta su esterilización era muy prolongado (media de 7 días) y que no se relacionaba con la

presencia de derivación de LCR. Por otro lado la persistencia de cultivos positivos se asoció a una mortalidad del 100% frente al 15% en los casos que se consiguió la esterilización (145). Teniendo en cuenta la naturaleza retrospectiva del estudio y que los cultivos de control no se realizaron sistemáticamente sino a criterio del facultativo responsable, existen importantes limitaciones para la interpretación de los resultados. Aunque la experiencia es limitada, puede concluirse que el tiempo hasta la esterilización del LCR es muy prolongado en la MSA y que no parecen existir diferencias relevantes entre las infecciones por SAMR y SAMS.

C.3. TÉCNICAS DE IMAGEN

El diagnóstico de meningitis se fundamenta en criterios clínicos y microbiológicos. Las pruebas de imagen se reservan para evaluar la aparición de complicaciones y potenciales focos de infección parameningea. Según los datos de una revisión sobre TAC en el diagnóstico por imagen de la meningitis, los hallazgos más frecuentes son el edema cerebral, la hidrocefalia, la trombosis de senos y el infarto cerebral (246). La resonancia nuclear magnética también es útil para detectar complicaciones como hidrocefalia, abscesos, cerebritis, lesión de pares craneales, trombosis, infarto y vasculitis (247).

Durante el episodio de MSA se efectuó TAC al 70% de los pacientes. La mayoría presentaba cambios postquirúrgicos o relacionados con la patología basal, siendo normal en sólo 18% de casos. Es importante destacar la alta proporción de pacientes que presentaron hidrocefalia, en relación con la patología basal o como complicación evolutiva. También se detectaron de forma ocasional complicaciones supuradas como absceso o empiema cerebral o espinal, siendo menos comunes

los hallazgos típicos de meningitis. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con SAMR y SAMS.

En una serie de MSA hematógena la TAC fue patológica en 52% de los pacientes, siendo hemorragia, absceso cerebral y edema los hallazgos más comunes (148). En otro estudio sobre MSA comunitaria en que la mayoría de enfermos presentó una infección espontánea se observaron lesiones hipodensas sugestivas de infarto en un 44% de los casos (152).

En un estudio sobre meningitis neumocócica se detectaron complicaciones intracraneales en el 70% de los episodios, siendo las más frecuentes las vasculares (25%), que en nuestra serie se documentaron en menos del 5%. Es importante reseñar que este último estudio era prospectivo y se utilizaron técnicas de gran sensibilidad como RNM y angiografía (206).

Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio y que las técnicas de imagen no se efectuaron de forma protocolizada, los hallazgos pueden simplemente indicar diferentes fases evolutivas de la meningitis o de la patología neurológica de base, por lo que es difícil extraer conclusiones en este sentido.

5.D. DATOS DE TRATAMIENTO

D.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En los siguientes apartados se comentan los principales resultados de tratamiento empírico y definitivo, con especial atención a los antibióticos más importantes.

D.1.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

La mayoría de los pacientes recibió antibioterapia empírica ante la sospecha de meningitis bacteriana. Dado el carácter retrospectivo del estudio y que la pauta de antibioterapia, empírica o definitiva, fue establecida de forma individualizada por los facultativos responsables de los pacientes es difícil establecer conclusiones sobre el régimen más adecuado. En la mayoría de los casos la antibioterapia empírica se estableció siguiendo las guías locales o generales de tratamiento de las meningitis en adultos.

En la actualidad, la combinación de vancomicina y beta-lactámicos activos frente a *P. aeruginosa* es la pauta habitual para el tratamiento inicial de las MQ o asociadas a derivación de LCR. La mayor parte de pacientes con MQ (77% de casos de la serie) recibieron esta pauta. Esta combinación es activa frente a SAMR, SAMS, ECN, enterococos, estreptococos, así como frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*.

153

Con respecto a las meningitis comunitarias, la pauta empírica habitual en nuestro medio incluye cefalosporinas de tercera generación, fármacos con escasa actividad intrínseca frente a SAMS, a las que se asocia vancomicina en áreas de prevalencia elevada de neumococo resistente a penicilina (242). Dado que en la década de los 90 la tasa de resistencia a penicilina en

neumococo era muy alta en España (25-50%) (249,250) la vancomicina ha sido ampliamente utilizada como pauta inicial de las meningitis comunitarias en el adulto.

El hecho de que vancomicina forme parte de la terapia empírica de las meningitis comunitarias y nosocomiales puede explicar que la mayoría de pacientes con SAMR recibiera tratamiento empírico con este fármaco (77%) y que la pauta fuera adecuada en el 81% de los casos. De la misma forma, debido al empleo de vancomicina, cloxacilina y otros ATBs a los que era sensible, la pauta empírica fue adecuada en un porcentaje muy elevado (86%) de pacientes con SAMS. Es importante destacar que el porcentaje de pacientes con pauta empírica adecuada frente a SAMR fue superior a otras series (39-61%) (173,211). En la serie comparativa de MSA postquirúrgicas de Guardado, la terapia empírica fue más adecuada en pacientes con SAMR (61%) que con SAMS (33%), probablemente por el empleo habitual de vancomicina en infecciones quirúrgicas por el aumento de prevalencia de SAMR en nuestro medio (173).

Uno de los hallazgos más interesantes del estudio fue la ausencia de diferencia significativa de la mortalidad en función de la adecuación del tratamiento empírico. Como se comenta más adelante en relación a los factores pronósticos, los estudios sobre MSA hasta ahora publicados han mostrado resultados contradictorios en este sentido, existiendo series en que el tratamiento empírico inadecuado se asocia a peor pronóstico mientras que otros estudios no confirman este dato (146,148,151).

Otro tema controvertido lo constituye considerar a las cefalosporinas de tercera generación como terapia adecuada de M-SAMS, al no existir datos concluyentes en la literatura

(171,251,252). En este sentido es importante destacar que tras efectuar un subanálisis excluyendo estos ATBs como tratamiento adecuado de la M-SAMS, la proporción de pacientes que recibió tratamiento adecuado seguía siendo similar en ambos grupos (80% vs. 76%).

D.1.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DEFINITIVO

La MSA es una entidad relativamente infrecuente de la que no existen ensayos clínicos, por lo que la pauta ATB óptima no ha sido establecida (145). Como en el tratamiento empírico, la pauta de antibioterapia definitiva fue seleccionada por los facultativos responsables de los pacientes en función de su situación basal, la evolución clínica y la presencia de otras infecciones asociadas.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda emplear penicilinas antiestafilocócicas como cloxacilina o nafcilina para la M-SAMS, siendo vancomicina y meropenem los ATBs alternativos. Para la M-SAMR se recomienda vancomicina como primera elección, siendo cotrimoxazol o linezolid los fármacos alternativos. En infecciones por SAMR debe considerarse de forma individualizada la combinación con rifampicina, aunque no hay clara evidencia al respecto (167,183).

Dada la gran variedad de pautas empleadas en nuestros pacientes es difícil extraer conclusiones sobre cual es la más efectiva. En las siguientes secciones se comentan los principales regímenes ATBs en relación a los datos de la literatura. Casi todos los pacientes con M-SAMR fueron tratados con vancomicina (90%), en su mayoría en monoterapia, aunque en algunos casos se combinó con ATBs como rifampicina, cotrimoxazol o ciprofloxacino. El resto de pacientes recibieron fármacos alternativos como

linezolid o teicoplanina. En pacientes con M-SAMS, la cloxacilina fue el fármaco más utilizado (58%), también como monoterapia, aunque muchos pacientes recibieron tratamiento combinado con rifampicina, cefalosporinas o aminoglucósidos.

A pesar de tratarse de cepas sensibles a cloxacilina, hasta un 30% de M-SAMS fueron tratadas con vancomicina o bien recibieron ATBs alternativos (cefalosporinas de tercera generación, otros beta-lactámicos o linezolid). Las razones del empleo de ATBs diferentes a cloxacilina en estos casos son complejas, múltiples y no se han podido determinar mediante el protocolo de estudio. Entre las posibles explicaciones se encuentran la terapia de meningitis polimicrobianas, de otras infecciones concomitantes o de pacientes con alergia a beta-lactámicos.

D.1.2.1. PENICILINA

La penicilina es el fármaco más activo frente a cepas de SAMS sensible y constituye el tratamiento de elección por eficacia, seguridad y adecuada penetración en el LCR. Se han comunicado casos de MSA tratados con penicilina con respuesta favorable (142,143). Sin embargo, estas cepas son excepcionales en nuestro medio y ningún paciente de nuestra serie fue tratado con este fármaco.

D.1.2.2. PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCICAS

En cepas de SAMS productoras de betalactamasa la mayoría de autores utilizan penicilinas semisintéticas como cloxacilina o flucoxacilina con buenos resultados. Su penetración en LCR es adecuada para superar la CMB de *S. aureus* al menos tres veces (145). La recomendación de

dosis altas de flucoxacilina (8-12 g/día) o de nafcilina (12-18 g/día) para meningitis se ha extrapolado a partir de los datos farmacocinéticos relacionados con otros beta-lactámicos (143).

La mayor parte de los pacientes con SAMS de nuestra serie (58%) fueron tratados con cloxacilina, en monoterapia o combinación con otros antibióticos, observándose una respuesta favorable, medida como supervivencia a la infección, en el 80% de los casos. La dosis media de cloxacilina utilizada fue de 11,6 g/día y se puede por tanto considerar adecuada. En estudios previos sobre M-SAMS la tasa de respuesta a cloxacilina ha oscilado entre 61% y 100%, siendo superior en MQ que en ME, especialmente cuando ésta última se asocia a endocarditis (142,143).

Algunos autores han defendido el uso de la flucloxacilina frente a la vancomicina si la cepa es sensible por su rápida actividad bactericida *in vitro*, su menor toxicidad y los resultados favorables obtenidos en otras infecciones invasivas como endocarditis y bacteriemias (124,253,254).

Aunque no existen estudios comparativos con vancomicina, se puede considerar la cloxacilina como el fármaco de elección para meningitis por SAMS (142,145). En los pacientes con M-SAMS de nuestra serie la tasa de respuesta fue similar en pacientes tratados con pautas de cloxacilina (80%) o vancomicina (85%).

D.1.2.3. CEFALOSPORINAS

Como ya se ha comentado previamente, la eficacia de cefalosporinas en la terapia de la MSA es un tema de gran controversia. Con excepción de la cefazolina, cuya penetración en LCR es marginal, la actividad de las cefalosporinas frente a SAMS y su aceptable penetración en LCR hacen de estos fármacos una alternativa a las penicilinas antiestafilocócicas (149). Hay que destacar en este sentido los resultados de una serie danesa de 31 pacientes con M-SAMS tratados con cefuroxima en que se consiguió respuesta favorable en el 90% de los casos (171). Sin embargo, de los 7 pacientes de nuestra serie tratados con cefalosporinas de tercera generación se observó respuesta favorable en solo 3 de ellos (43%).

D.1.2.4. VANCOMICINA

La vancomicina es el fármaco más empleado en el tratamiento de la M-SAMR. Su penetración en LCR es escasa, aumenta si existe inflamación meníngea (187) pero puede disminuir si se emplea terapia adyuvante con corticoides (255). En la terapia de la meningitis se deben emplear dosis altas (45-60 mg/kg/día) durante los primeros días del tratamiento para alcanzar niveles valle de 15-20 µg/ml (167,256). En la actualidad no existe evidencia de que la infusión continua sea superior a la pauta intermitente (257,258), aunque algunos autores la consideran cuando no hay respuesta a la pauta convencional (259).

En un estudio sobre MSA en que se determinaron niveles de vancomicina en el LCR, su concentración osciló entre los 5-22 µg/ml (media 11 µg/ml) (145). Otros estudios han demostrado concentraciones superiores por lo que se considera que la vancomicina es un ATB apropiado para el tratamiento de la meningitis causada por bacterias con CMI<1 µg/ml. La concentración de vancomicina en el valle es la medida más práctica de monitorizar su eficacia. Los niveles inferiores a 10 µg/ml se asocian con mayor riesgo de fracaso terapéutico, probablemente por su penetración inadecuada en tejidos y selección de cepas resistentes (260). Aunque la experiencia clínica aconseja alcanzar niveles más elevados, no se ha demostrado que niveles superiores a 15 µg/ml consigan mejores resultados o menor mortalidad (261,262).

Todas las cepas del estudio eran sensibles a vancomicina por lo que la mayoría de los pacientes (92%) la recibió como tratamiento definitivo. La dosis media empleada fue de 1,96 gramos/día, que corresponde a una dosis convencional de 30 mg/kg/día, con la que suelen alcanzarse niveles adecuados, pero inferiores a los actualmente recomendados para el tratamiento de la meningitis (183). Dado que prácticamente todos los casos de SAMR fueron tratados con vancomicina, la tasa de mortalidad de este grupo de enfermos (29%) fue similar a la del total de pacientes (31%), por lo que no es posible determinar si este fármaco es superior a otros para el tratamiento de la M-SAMR.

159

En las escasas series de la literatura sobre M-SAMR, la mayoría de los pacientes ha recibido vancomicina (dosis 2-4

g/día) con aceptables resultados. En la serie de Arda, los 4 pacientes tratados con vancomicina tuvieron respuesta favorable. En la serie de Pintado, los 6 casos SAMR tratados con vancomicina, 5 tuvieron respuesta favorable (4 de ellos con rifampicina y 2 con vancomicina intratecal) (150). En el estudio de Guardado, 13 pacientes fueron tratados con vancomicina (1 de ellos con rifampicina y otro con vancomicina intratecal) y 8 obtuvieron respuesta favorable, aunque uno recayó posteriormente (173). Por último, en la serie de Chang, 6 de los 10 pacientes que recibieron vancomicina sobrevivieron a la meningitis, pero con secuelas neurológicas graves en 5 de ellos (174).

Un tema de gran actualidad lo constituye el progresivo aumento de la CMI frente a vancomicina en cepas de SAMR observado en los últimos años. Estudios recientes han mostrado una mayor tasa de fracasos con vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SAMR cuando la CMI es superior a 1 µg/ml, a pesar de tratarse de cepas consideradas sensibles. La explicación de este fenómeno es farmacodinámica puesto que las dosis convencionales no consiguen niveles adecuados para inhibir el crecimiento de estas cepas, lo que ha llevado a recomendar fármacos alternativos en esta situación (185). Aunque ninguna de nuestras cepas era resistente a vancomicina no disponemos de valores concretos de CMI para evaluar el impacto de esta variable en la respuesta. Teniendo en cuenta la farmacodinámica de la vancomicina, su penetración en LCR y la variabilidad de la CMI, parece claro que este aspecto puede tener relevancia clínica y merece ser estudiado de forma prospectiva.

Con la evidencia clínica actual se puede considerar a la vancomicina en dosis altas (40-60 mg/kg/día) como el fármaco de elección para el tratamiento de la M-SAMR. Como ya se ha comentado, la escasa respuesta observada en monoterapia hace que algunos expertos recomienden asociar rifampicina pero existe escasa evidencia de su beneficio clínico (150,263,264).

D.1.2.5. TEICOPLANINA.

La teicoplanina se ha usado en meningitis por BGP pero la experiencia clínica es escasa. A pesar de estas limitaciones se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la M-SAMR. En la serie de Arda, 6 pacientes recibieron teicoplanina intravenosa a dosis de 400-800 mg/día (en un caso asociada a cloranfenicol) con respuesta favorable en todos ellos (176). Nuestra escasa experiencia con teicoplanina ha sido sin embargo decepcionante; el único paciente tratado falleció dos días después en situación de shock séptico. Como se comenta más adelante, la teicoplanina ha sido utilizada por vía intratecal en algunos casos de M-SAMR con aceptables resultados.

D.1.2.6. LINEZOLID.

La experiencia con linezolid en infecciones de SNC es todavía limitada (178). Se ha utilizado en meningitis por *E. faecium* resistente a vancomicina con buenos resultados (265). Hasta la actualidad se han publicado 8 casos de M-SAMR tratados con éxito con linezolid como terapia de rescate tras fracaso terapéutico o intolerancia a vancomicina (266-269). Estudios *in vitro* han sugerido su

posible antagonismo con vancomicina en infecciones por SAMR, que no se ha confirmado en un caso de cerebritis en que ambos ATBs se usaron de forma simultánea (270). Su elevada biodisponibilidad permite su uso por vía oral para terapia ambulatoria de diversas infecciones aunque parece poco relevante en infecciones graves como la M-SAMR.

Nuestra experiencia con este fármaco ha ofrecido resultados dispares. Linezolid se empleó como terapia definitiva en 3 casos de SAMR (2 en monoterapia y uno asociado a rifampicina) con respuesta favorable en 2 de ellos. El único paciente con SAMS tratado con linezolid asociado a cefepime falleció a los 12 días en situación de shock séptico.

D.1.2.7. RIFAMPICINA

La rifampicina tiene varias propiedades que la convierten en un excelente fármaco para la terapia de las meningitis, incluyendo adecuada penetración en el LCR, actividad frente a *S. aureus*, altos niveles intracelulares y biocapas, pero debido al rápido desarrollo de resistencias no se debe usar en monoterapia (271,272). A pesar de que la experiencia en meningitis es limitada, algunos expertos la recomiendan combinada con cefalosporinas y/o vancomicina en infecciones por bacterias resistentes a las cefalosporinas (273). También se recomienda su asociación con vancomicina en meningitis estafilocócica sobre dispositivos, especialmente si no pueden retirarse (274).

En una serie de M-SAMS se observó que la combinación de cloxacilina o nafcilina con rifampicina se asociaba a una evolución favorable (144). La rifampicina fue utilizada en muchos pacientes de nuestra serie, pero siempre combinada con otros ATBS. De 79 pacientes con SAMR tratados con vancomicina, en 15 se usó rifampicina. Entre los pacientes con SAMS, la rifampicina se usó en 10 de 41 tratados con vancomicina y 18 de 74 tratados con cloxacilina, pero dado que siempre se utilizó en combinación no es posible obtener conclusiones sobre su eficacia. Como se comenta más adelante, el beneficio de la combinación de beta-lactámicos o vancomicina con rifampicina u otros ATBs es dudoso, dado que en nuestra serie no se observó una menor mortalidad en pacientes tratados con pautas de combinación respecto a los tratados con monoterapia.

D.1.2.8. COTRIMOXAZOL

El cotrimoxazol es un fármaco potencialmente útil para infecciones estafilocócicas debido a la baja tasa de resistencias, tanto en SAMS como en SAMR (275). Sin embargo, no está aprobado por las agencias reguladoras de los medicamentos para esta indicación. Un ensayo clínico reciente aleatorizado ha demostrado su potencial eficacia en las infecciones invasivas como bacteriemias y endocarditis (276). Aunque se ha descrito un caso de MSA tratado con éxito la experiencia es todavía limitada (277). Una elevada proporción de SAMR es sensible a cotrimoxazol y esta situación se mantiene a lo largo del tiempo (275). En concordancia con estos datos, el cotrimoxazol fue activo frente al 99% de SAMS y 81% de

SAMR. Tres de nuestros pacientes con SAMR recibieron cotrimoxazol pero en combinación con vancomicina (fallecieron 2 de ellos).

D.1.2.9. QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Existe escasa experiencia con quinupristina/dalfopristina en meningitis, en su mayoría derivada de publicaciones sobre *E. faecium* resistente a vancomicina (278) Se ha utilizado como tratamiento de rescate en infecciones invasivas por SAMR sin respuesta a la vancomicina (279,280) pero no disponemos de referencias de MSA tratados con este fármaco.

D.1.2.10. DAPTOMICINA

En estudios experimentales sobre meningitis por MSA la daptomicina se ha mostrado superior a vancomicina, con una esterilización más precoz del LCR (281). Desde el punto de vista clínico la experiencia es muy limitada, dado que solo se ha comunicado un caso de M-SAMR tratada con daptomicina, con respuesta favorable (186).

D.1.2.11. CLORANFENICOL

El tratamiento con cloranfenicol de la MSA se asocia con elevada tasa de fracasos en estudios previos. En la serie de Fong sobre M-SAMS el cloranfenicol se utilizó en 14 de 38 pacientes, observándose una mortalidad superior (57%) a la de pacientes tratados con otras pautas ATBs (38%) (143). Sin embargo, en una reciente serie danesa de M-SAMS, el tratamiento empírico inicial con este fármaco no condicionó una mayor mortalidad (148).

D.1.2.12. ACIDO FUSÍDICO

La experiencia en MSA con ácido fusídico se limita a estudios realizados en países escandinavos donde se usa combinado con penicilinas antiestafilocócicas con buenos resultados (149). En una serie danesa de meningitis hematógena por SAMS se observó menor mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con penicilinas antiestafilocócicas y ácido fusídico, que en los tratados con otras pautas de antibioterapia, aunque sin alcanzar significación estadística (148).

D.1.2.13. NUEVOS FÁRMACOS

En los últimos años se han desarrollado nuevos ATBs derivados de glucopéptidos (dalbavancina y telavancina y ornitavancina) para mejorar la actividad antibacteriana y farmacodinámica de vancomicina y teicoplanina. En la actualidad no existe experiencia clínica con estos fármacos en el tratamiento de la meningitis. La tigeciclina es una glicilciclina aprobada para infecciones cutáneas y abdominales, que tiene actividad bacteriostática frente SAMR, aunque los ensayos iniciales no han mostrado buenos resultados. Hay un caso descrito de meningitis por *E. faecium* con respuesta a daptomicina asociada a tigeciclina y casos puntuales de meningitis por *Acinetobacter baumannii* o *Klebsiella sp.* tratados con este fármaco.

D.1.3. TERAPIA ANTIBIÓTICA COMBINADA.

La antibioterapia combinada se utiliza de forma empírica para ampliar el espectro en infecciones graves y en tratamiento dirigido para conseguir actividad sinérgica y prevenir la aparición de resistencias (282). Sin embargo, estos aparentes beneficios deben ser sopesados frente a los potenciales efectos secundarios y el aumento de costes. Aunque algunos estudios han comunicado una mayor tasa de respuesta a la terapia combinada en ciertas infecciones estafilocócicas (283), una serie reciente sobre M-SAMS que comparó flucloxacilina en monoterapia o combinada con rifampicina o gentamicina no mostró diferencias significativas en la respuesta entre ambos grupos (90% vs 75%) (284). Dada la escasa experiencia en el tratamiento de la MSA, especialmente de la M-SAMR, y que las guías terapéuticas recomiendan considerar la combinación de rifampicina y vancomicina en la M-SAMR o asociada a derivación, es comprensible que muchos facultativos optaran por utilizar terapia combinada. De forma sorprendente, ésta fue utilizada con menos frecuencia en pacientes con SAMR que con SAMS (21% vs. 40%; $p < 0,01$).

Los resultados de nuestro estudio no han mostrado que el tratamiento combinado sea superior a la monoterapia. La mortalidad de los pacientes tratados de forma combinada fue superior a los de monoterapia, sin alcanzar significación estadística (31% vs. 22%; $p = 0,17$) y estos resultados fueron similares en pacientes con SAMR (41% vs. 30%) o con SAMS (28% vs. 16%). La terapia combinada fue más utilizada en los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron (39% vs. 25%) pero sin alcanzar tampoco significación estadística. La explicación más probable de este hallazgo no es que la terapia combinada tenga un impacto negativo sobre la supervivencia, sino más bien

lo contrario, que es más frecuente que se utilicen múltiples ATBs en aquellos pacientes con infecciones más graves (en shock séptico o coma) o cuando no responden a la pauta inicial de monoterapia. De este modo, existe un importante sesgo que dificulta la interpretación de los resultados. Teniendo en cuenta el escaso número de casos de la serie y la imposibilidad de realizar ensayos clínicos en una enfermedad tan infrecuente, el potencial beneficio de la terapia combinada en la MSA (tanto SAMR como SAMS) es una cuestión para la que no es posible dar una respuesta.

El dudoso beneficio del tratamiento combinado también se ha comunicado en otras infecciones estafilocócicas. Así en pacientes con endocarditis, el tratamiento combinado se asocia a una duración más prolongada de la misma respecto a la monoterapia (124). En endocarditis sobre válvula nativa, la terapia combinada no mejora los resultados y se asocia con mayor incidencia de efectos adversos, interacciones y resistencias (47,48). En este sentido hay que señalar que las recomendaciones para utilizar terapia combinada en endocarditis protésica se basan en pequeños estudios retrospectivos de infecciones por ECN (50).

Tampoco se ha demostrado que la combinación sea superior a la monoterapia en otros tipos de meningitis, como la enterocócica, según los datos de un estudio reciente (200). En conclusión, los resultados de nuestro estudio y la evidencia científica actual no han mostrado un claro beneficio de la terapia combinada en la MSA, tanto en la causada por SAMR como por SAMS.

D.1.4. DURACION DEL TRATAMIENTO.

Aunque la duración óptima del tratamiento de la MSA no ha sido establecida, la mayoría de autores recomienda prolongarlo durante al menos 3 semanas (143,150). Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones esta duración depende de la presencia de otras infecciones asociadas como endocarditis u osteomielitis (150). La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas publicada en 2011 recomienda una duración de 2 semanas para el tratamiento de la M-SAMR (183).

La duración del tratamiento ATB fue establecida en nuestros pacientes de forma individual según la respuesta clínica, los cultivos de LCR de control y la presencia de complicaciones o infecciones asociadas. La duración mediana del tratamiento en nuestros pacientes fue de 19 días, sin observarse diferencias significativas entre SAMR y SAMS. En la única serie de MSA en que se aporta este dato, la duración media del tratamiento fue 22 días (150). En el trabajo de Arda sobre M-SAMR la duración media de tratamiento fue también 23 días (176). En un estudio reciente de M-SAMS tratada con flucloxacilina se consiguió la curación cuando el tratamiento se mantuvo 14 días tras la esterilización del LCR (284).

De los resultados de nuestro estudio puede concluirse que la mayoría de los pacientes con MSA se curan en un plazo de 3 semanas y no parece necesario prolongar la duración del tratamiento ATB en la M-SAMR. Estos resultados concuerdan con las recomendaciones de una pauta antibiótica prolongada para otras infecciones como la bacteriemia (2-4 semanas), la neumonía (1-3 semanas) y la endocarditis (6 semanas) (183). Con respecto a la MQ tampoco se conoce la duración óptima del tratamiento, pero depende de la respuesta clínica y el agente causal. En

meningitis asociadas a derivación se recomienda prolongar el tratamiento durante un plazo variable tras la esterilización del cultivo de LCR en función de la bacteria causal. Aunque no existen ensayos clínicos al respecto, en la MSA se recomienda mantener tratamiento durante 7-10 días después de conseguir cultivos negativos (167,188).

D.1.5. TRATAMIENTO INTRATECAL

Como ya se ha comentado, la antibioterapia intratecal se reserva para infecciones por bacterias multirresistentes, cuando no se alcanzan niveles adecuados en LCR por vía intravenosa o cuando la respuesta clínica no es favorable (187,285). Dada escasa penetración meníngea por vía intravenosa, la vancomicina se ha utilizado por vía intratecal en pacientes con M-SAMR, habiéndose sugerido una dosis de 20 mg/día (147,187). Se han comunicado casos de infección refractaria a vancomicina intravenosa con respuesta favorable a vancomicina intratecal (286). La teicoplanina intratecal, a dosis de 20 mg/día también se ha utilizado con éxito en algún caso de M-SAMR (176,287).

Como en otras circunstancias, la terapia intratecal fue decidida de forma individualizada por los responsables de los pacientes. Se usó terapia intratecal en 38 enfermos, con mayor frecuencia en M-SAMR (30% vs. 9%), probablemente debido a que muchos eran portadores de derivación y podían existir dudas sobre la eficacia de la vancomicina en una infección tan poco frecuente. La práctica totalidad de los pacientes recibió dosis convencionales (media 16 mg/día) durante aproximadamente una semana.

En concordancia con experiencias previas, en nuestra serie tampoco se demostró un claro beneficio de esta terapia en el pronóstico de la meningitis. La mortalidad fue similar en pacientes que recibieron o no terapia intratecal (22% vs. 27%) y este resultado fue semejante en pacientes con SAMR y SAMS (145).

Dado que no se realizaron niveles del fármaco en LCR de forma rutinaria no es posible saber si las dosis utilizadas por vía intravenosa o intratecal estaban dentro del rango terapéutico.

Debido a estas limitaciones no es posible extraer conclusiones sobre el beneficio de la vancomicina intratecal en la terapia de M-SAMR. Ante la ausencia de ensayos clínicos y su potencial neurotoxicidad, en la actualidad no puede recomendarse su empleo rutinario por lo que su indicación debe guiarse según la respuesta individual y el buen juicio clínico (287,288).

D.2 TERAPIAS ADYUVANTES

El beneficio de la terapia adyuvante con esteroides sobre la mortalidad y secuelas de meningitis fue inicialmente demostrado en niños con infección por *H. influenzae*, pero su eficacia en el adulto ha sido durante años tema de controversia (167). En 2002 se publicó un ensayo clínico que demostró de forma definitiva que la terapia adyuvante con dexametasona, utilizada de forma precoz (antes o en el momento de iniciar los ATBs), reducía la mortalidad y las secuelas neurológicas de la meningitis bacteriana en adultos, particularmente en la infección neumocócica y enfermedad más grave (289). Desde entonces la terapia adyuvante con dexametasona se ha generalizado a prácticamente todas las meningitis bacterianas, aunque no se ha demostrado beneficio en otros patógenos.

Este tratamiento puede ser problemático en pacientes que precisen vancomicina, dado que disminuye la inflamación meníngea y por tanto su penetración en el LCR (199,255,290-292). La experiencia clínica de esta estrategia es controvertida; así, mientras que en niños se alcanzan niveles aceptables de vancomicina en el LCR (293), en adultos suelen ser bajos o indetectables (172).

En la actualidad, la indicación más definida de la terapia con dexametasona es la meningitis aguda neumocócica y no existe evidencia definitiva de su beneficio en infecciones por otras bacterias, incluyendo *S. aureus*. Su empleo es controvertido en pacientes con shock séptico, en los que incluso parece aumentar la mortalidad (294). En los escasos estudios sobre MSA en que se ha revisado este aspecto no se ha demostrado beneficio de los corticoides sobre la mortalidad ni las secuelas (149,200).

Se utilizaron esteroides en una tercera parte de nuestros pacientes, sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS (27% vs. 37%). En la mayoría de ellos (91%) se administraron de forma previa o simultánea a los ATBs, pero hay que señalar que en muchos casos habían sido pautados antes de la meningitis para el tratamiento del edema cerebral secundario a la patología neurológica de base. Como se comenta más adelante, en nuestra serie no se observó beneficio del tratamiento con esteroides sobre la mortalidad, que fue similar a la de los pacientes no tratados.

Otro aspecto importante son los efectos adversos de los esteroides, sobre todo el riesgo de hemorragia digestiva. La frecuencia de esta complicación parece ser baja según los resultados de un reciente metanálisis europeo (289). El riesgo de fracaso de ATBs como vancomicina debido a la menor penetración en LCR por la acción de los

esteroides ya ha sido comentado previamente y debe tenerse en cuenta (191). Respecto a si los esteroides pueden aumentar el riesgo de secuelas a largo plazo, especialmente a nivel cognitivo por su efecto sobre la isquemia neuronal (172,295), los estudios neuropsicológicos efectuados en la cohorte europea de terapia con dexametasona no han mostrado este efecto (289).

D.3. RETIRADA DE LA DERIVACIÓN

La retirada de los dispositivos del LCR, como DVP o DVE, es una parte esencial del tratamiento de las meningitis asociadas a los mismos. En infecciones asociadas a DVP, su retirada y posterior colocación de una DVE permite controlar la hidrocefalia y esterilizar el LCR (167,296,297).

En la serie de Schelesinger, los pacientes con MSA secundaria a derivación, su retirada se asoció a una mortalidad significativamente menor (10% vs. 67%) (145). Por otro lado, el mantenimiento del dispositivo se asocia con elevada tasa de fracaso a pesar de la administración de ATBs tanto intravenosos como intratecales (298).

De los 134 pacientes con derivación de nuestra serie, ésta fue retirada en 110 casos (82%), sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS (78% vs. 86%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la meningitis hasta la retirada de la derivación fue también similar en ambos grupos (± 2 días). Aunque en otros estudios el tiempo hasta la retirada de la derivación ha sido superior, el cultivo de LCR suele negativizarse en un plazo de 3 días tras la retirada de la misma (145). Como se comenta más adelante, la retirada de la derivación se asoció en nuestra serie con una menor mortalidad.

5.E. DATOS DE EVOLUCIÓN

La evolución y pronóstico de la MSA se evaluaron mediante diferentes parámetros como la tasa de mortalidad, el tiempo de supervivencia y la frecuencia de secuelas neurológicas. Uno de los principales objetivos del estudio fue determinar los factores predictivos de mortalidad con el fin de identificar potenciales estrategias que puedan modificar la evolución.

E.1. MORTALIDAD

La mortalidad global en los primeros 30 días fue de 26%, sin observarse diferencias significativas entre SAMR y SAMS (31% vs. 22%; $p=0,13$). Como se ha comentado, la MSA tiene una elevada tasa de mortalidad (14-77%), siendo superior a la de producida por bacterias como meningococo (3-15%) y *Haemophilus* (3- 6%); y en rangos parecidos a la meningitis neumocócica (19-26%) y por *Listeria* (15-29%) (163).

La mayoría de los pacientes de nuestra serie (84%) falleció como consecuencia directa de la meningitis. En el grupo de pacientes en que la causa directa de muerte fue la meningitis, la mortalidad fue superior en SAMS que SAMR (93% vs. 74%; $p=0,04$). Así, la práctica totalidad de los pacientes con SAMS fallecieron como consecuencia de la infección, mientras que los pacientes con SAMR fallecieron por otras causas en un 25% de los casos. En estudios previos de MSA también se ha observado que la mayoría de enfermos fallecen como consecuencia directa de la meningitis (145,146,150).

E.2. SUPERVIVENCIA

La meningitis es una enfermedad de curso habitualmente fulminante, siendo la muerte un fenómeno precoz en la evolución (299). En un estudio de meningitis comunitarias, la meningitis fue la causa directa e inmediata de muerte en casi las tres cuartas partes de los casos, ocurriendo en las dos primeras semanas (300).

En nuestra serie el fallecimiento fue un fenómeno muy precoz en el tiempo (mediana: 6 días), ocurriendo la mayoría de los casos en las dos primeras semanas tras el diagnóstico, sin que se observaran diferencias entre pacientes con SAMR y SAMS, concordante con los datos de la literatura (300).

Es interesante destacar que en los pacientes que sobrevivieron no se observaron diferencias en la duración del ingreso posterior a la meningitis entre ambos grupos. La mayor duración global del ingreso de los pacientes con M-SAMR se debió a su estancia previa más prolongada. Esta situación es habitual en infecciones por bacterias multirresistentes, en las que la estancia hospitalaria prolongada es un factor de riesgo ampliamente reconocido (110,301).

E.3. SECUELAS

174

Las secuelas neurológicas son una complicación habitual en pacientes que sobreviven a una meningitis, con una frecuencia variable según la bacteria causal, siendo más comunes en neumococo (30%) que en la meningococo (5%) (191). Las secuelas más habituales fueron la parálisis de pares craneales, la epilepsia y los trastornos residuales del nivel de conciencia (145,149,150), aunque en muchas ocasiones es difícil determinar si son secundarias a la meningitis o a la patología neurológica de base (150).

Aunque en nuestra serie la incidencia global de secuelas fue mayor en los pacientes con SAMR que SAMS (58% vs. 41%; $p=0,04$), fueron sin embargo, menos comunes las directamente relacionadas con la meningitis, que mostraron una distribución similar en ambos grupos (9% vs. 15%; $p=0,49$). La frecuencia de secuelas fue también elevada en dos series previas de M-SAMR (30-83%) (174,176). La explicación más probable de estos hallazgos es la mayor frecuencia de patología neuroquirúrgica basal en pacientes con M-SAMR, que determina una mayor proporción de secuelas.

En este aspecto hay que reconocer la limitación que supone el carácter retrospectivo del estudio, que conlleva una valoración subjetiva de las secuelas y su potencial causa, que en muchos casos es multifactorial y difícil de establecer.

En nuestro estudio sólo se efectuó una valoración global de las secuelas evidentes mediante exploración neurológica básica durante el ingreso, por lo que no se pudieron detectar alteraciones cognitivas sutiles o complicaciones tardías como la epilepsia. Es un hecho conocido que la valoración neurológica en el momento del alta no es un método apropiado para la valoración de las secuelas, pues estas suelen cambiar a lo largo del tiempo. Aunque los resultados de nuestro estudio son limitados, parecen confirmar los de series previas en el sentido de que la morbilidad de la MSA parece ser similar a la de otras meningitis bacterianas como la meningocócica pero inferior a la neumocócica (145,302).

Para poder efectuar comparaciones de nuestros resultados con los de la literatura se debería haber utilizado un sistema objetivo de valoración, como el *Glasgow Outcome Scale* o el *Herson Tood Prognostic score* que han mostrado ser buenos predictores de secuelas graves en las meningitis y permiten seleccionar aquellos pacientes con necesidad de cuidados más especializados (303).

Aunque es un tema poco estudiado en la literatura, algún trabajo ha aportado datos sobre la frecuencia de recidiva de la MSA. En la serie de Kim se observó recurrencia en un 15% de los adultos y el 50% de los niños. Aunque todas las recaídas aparecieron en pacientes con derivación, en el trabajo no se especifica si la recidiva se relacionó con el mantenimiento de la misma (146). En la serie de Fong se presentó recidiva en 2 pacientes (5%) pero ninguno era portador de derivación (143).

5.F. DATOS DE MORTALIDAD

F.1. FACTORES PRONÓSTICO DE MORTALIDAD

El estudio univariante identificó múltiples factores asociados a mayor mortalidad en nuestra serie, que se detallan en la tabla 4.14 de la sección de Resultados y que se pueden agrupar en diferentes categorías:

1. Epidemiológicas: Adquisición comunitaria de la infección, gravedad de enfermedad basal (McCabe Jackson rápidamente o últimamente fatal) y patología médica subyacente. Por el contrario, la presencia de patología neuroquirúrgica o neurológica basal se asoció a una menor mortalidad.
2. Clínicas: Alteración del nivel de conciencia o coma, déficit neurológico focal, shock séptico, coagulopatía, bacteriemia y necesidad de ingreso en UCI. La aparición de cefalea y signos meníngeos se asoció por el contrario a una menor mortalidad.
3. Terapéuticas: En pacientes con meningitis asociada a dispositivos de derivación de LCR, su retirada se asoció a una menor mortalidad. No se detectaron otras variables con impacto sobre la mortalidad, como uso de terapia empírica adecuada o inadecuada, tratamiento definitivo combinado o la terapia adyuvante con corticoides.

177

De las múltiples variables significativas en el estudio univariante se seleccionaron para el estudio multivariante aquellas con mayor

significación clínica y/o estadística, los factores de confusión generales como edad y sexo y, debido al interés específico del estudio, la presencia o no de resistencia a meticilina. Se identificaron cuatro variables asociadas de forma independiente a la mortalidad: presencia de shock séptico (OR=36,4), gravedad de enfermedad de base (McCabe-Jackson última o rápidamente fatal) (OR=3,7) e infección por SAMR (OR=3,0), en tanto que la presencia de patología neuroquirúrgica subyacente fue un factor protector (OR=0,2). Uno de los resultados más interesantes del estudio fue el valor pronóstico de la infección por SAMR, no identificado previamente en el estudio univariante, y que también se confirmó en el modelo estimativo.

Son múltiples los estudios que han analizado los factores pronóstico de mortalidad en las meningitis en general y de diferentes microorganismos en particular, siendo la mayoría concordantes con nuestra serie (96,97,143-151,191-194,203-209,211). Es interesante destacar que a pesar del aumento global de resistencias en diferentes bacterias causantes de meningitis, de la introducción de nuevos ATBs y de la mejora del cuidado del paciente crítico, los factores pronósticos y la mortalidad global de la meningitis no han cambiado de forma significativa en los últimos años.

178

En los siguientes apartados se comentan los principales factores pronósticos de la meningitis bacteriana, con especial atención a los descritos en MSA. Con respecto a esta última hay que señalar que prácticamente todos los estudios se han realizado mediante estudio univariante sobre series con escaso número de pacientes, por lo que es difícil extraer conclusiones en este sentido. También hay que recordar que con frecuencia es difícil determinar si la mortalidad se debe a la meningitis o a las condiciones basales del paciente.

F.1.A. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

A.1. EDAD

La edad avanzada se considera en general un factor de mal pronóstico en pacientes con meningitis (191,192). En series de MSA se ha observado que la edad avanzada es factor de mal pronóstico, siendo mayor la mortalidad en pacientes mayores de 60 años (50%) que en menores de 60 años (21%) o menores de 1 año (8%) (145). La edad avanzada fue también factor de mal pronóstico en la serie de Jensen de MSA hematógena (148) y en series generales de MSA (143,147,150). En nuestra serie no se identificó como factor pronóstico en el estudio univariante ni multivariante, siendo concordante con los datos de Pedersen de MSA hematógena , en que tampoco se identificó en el multivariante (151).

A.2. ORIGEN DE ADQUISICIÓN

La adquisición nosocomial de la meningitis se ha asociado con mayor mortalidad en relación con la patología de base y la mayor participación etiológica de BGN (192) Diversos estudios no han confirmado el valor pronóstico de esta variable en la MSA debido a la diferente patogenia de esta infección. Así, mientras que la mayoría de las MSA nosocomiales son MQ, las comunitarias son ME (150). En la serie de Fong, la mortalidad de la MSA fue inferior en pacientes neuroquirúrgicos o con derivación (es decir, nosocomiales) que en pacientes con ME (comunitarias) (143). En nuestra serie la adquisición nosocomial se asoció con menor mortalidad en el estudio univariante, según lo anteriormente comentado.

A.3. ENFERMEDAD DE BASE

A.3.1. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE

La presencia de enfermedades de base se considera factor de mal pronóstico en meningitis, de forma general y en patologías concretas como diabetes o neoplasia (204,205). En series de MSA la mortalidad ha sido superior cuando existe patología médica subyacente (149,150). En otras series de MSA, la presencia de comorbilidad médica se ha asociado a mayor mortalidad en el estudio multivariante (OR=3,4) (151) habiéndose identificado la diabetes como un factor de mal pronóstico.

La gravedad de la enfermedad de base, evaluada por la clasificación de Mc Cabe-Jackson, se asoció en nuestro estudio a mayor mortalidad en el estudio multivariante, de tal forma que los pacientes con enfermedad última o rápidamente fatal tenían una probabilidad de fallecer casi cuatro veces superior.

Desde la introducción de esta clasificación hace 50 años, cuando se demostró que la gravedad de la enfermedad basal tenía valor pronóstico en bacteriemias, su uso se ha generalizado a múltiples patologías infecciosas. Aunque ha sufrido pequeñas modificaciones a lo largo del tiempo, ha mostrado ser un sistema válido que permite comparar diferentes estudios, a pesar de tratarse de una evaluación subjetiva. Su reproductibilidad es inferior en el paciente crítico, pese a lo constituye un sistema objetivo de evaluación del pronóstico vital (304).

A.3.2. PATOLOGÍA NEUROQUIRÚRGICA

Uno de las principales variables relacionadas con la mortalidad en la MSA es el mecanismo patogénico de la infección. La mortalidad es significativamente superior en ME (30-70%) que en MQ (11-25%) (143,147,148,150), siendo especialmente baja en infecciones asociadas a derivación (0-8%) (142,145).

Estos resultados se confirmaron en nuestra serie, donde la mortalidad de la ME fue significativamente superior a la MQ (56% vs 17%). De hecho, la presencia de patología neuroquirúrgica subyacente fue factor protector de mortalidad en el análisis multivariante (OR=0,2). La mortalidad de la MSA espontánea es muy elevada como demuestran los estudios de Lerche (43%), Jensen (56%), Pintado (50%) y Falcó (71%) (147-150), mientras que la mortalidad de la MQ es claramente inferior en las mismas series (18%, 14% y 11%, respectivamente).

A.4. INFECCION ASOCIADA

La aparición de una infección asociada no meníngea condiciona peor pronóstico como se ha descrito en series generales de meningitis bacteriana (otitis o sinusitis) o neumocócica (neumonía) (191,206). En estudios previos de MSA se ha observado una mortalidad superior en la ME cuando existe un foco asociado de infección (82%), especialmente si se trata de endocarditis (83%) o absceso cerebral (80%) (146). Estos resultados no se han confirmado en una larga serie de MSA hematógena en la que su asociación con otras infecciones graves como endocarditis y osteomielitis no condicionó peor pronóstico (151).

Tampoco en nuestra serie hemos observado que la presencia de infección asociada, ya sea causada por SAMR o por SAMS, afecte de forma global a la supervivencia, aunque si se ha observado una mayor mortalidad en infecciones como endocarditis y de catéter.

F.1.B. FACTORES CLÍNICOS

B.1. ETIOLOGÍA

En prácticamente todos los estudios se ha observado una mayor mortalidad en la meningitis por BGN (37-58%), neumococo (21-37%) y *Listeria* (15-32%) que en la meningocócica (3-13%) (ver **tabla 1.8**). Con respecto a la pregunta más interesante planteada en nuestro estudio, es decir si SAMR condiciona mayor mortalidad que SAMS, las series hasta ahora publicadas han aportado resultados contradictorios.

En dos series comparativas se ha observado que SAMR tiene mayor mortalidad, pero sin alcanzar significación estadística. Así, en la serie de MQ de Guardado la mortalidad de SAMR (35%) fue ligeramente superior a la de SAMS (27%) (173). Resultados semejantes han sido publicados por Chang en su serie general de MSA (SAMR 45% vs. SAMS 12%), que los autores justifican por la presencia de patología neuroquirúrgica grave en pacientes con SAMR (174). Por el contrario, en la serie general de Pintado se observó que la mortalidad de SAMR (17%) era inferior a la de SAMS (29%) (145). En la misma línea se encuentra la serie de Arda, que comunica una baja tasa de mortalidad (10%) en su serie de MQ que incluyó 10 pacientes con SAMR (176).

Los resultados de nuestro estudio han mostrado de forma concluyente que la infección por SAMR constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad en la meningitis. Aunque esta variable no había sido identificada previamente en el estudio univariante, el estudio multivariante demostró que los pacientes con SAMR tienen una probabilidad de fallecer tres veces superior ($OR=3,0$).

Desde el punto de vista microbiológico, solo se ha publicado una serie de MSA en que la infección por una cepa específica de *S. aureus* (con fago tipo 95) se asociaba de forma significativa a mayor mortalidad. En la serie de Jensen, la proporción de pacientes con SAMS con fago tipo 95 fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron a la MSA (37% vs. 5%; $p<0,05$) aunque no se pudo dar una clara explicación para este hallazgo (148).

B.2. DURACION DE LA ENFERMEDAD

Como se ha comentado, el valor pronóstico del tiempo de evolución clínica antes del diagnóstico de la meningitis es materia de controversia (207). No existen estudios previos que analicen esta variable en la MSA y nuestra serie tampoco ha podido aportar datos en este sentido.

B.3. ALTERACION DEL NIVEL DE CONCIENCIA

En la mayoría de series de meningitis bacteriana, el nivel de conciencia en el momento del ingreso es un factor de riesgo fundamental tanto de mortalidad como de secuelas (191,192,197,208,209). Estudios previos han confirmado estos datos en la MSA, habiéndose observado que la alteración del nivel de conciencia en forma de obnubilación o coma, determina una mayor mortalidad, mientras que el estado neurológico normal tiene un pronóstico más favorable (143,145,150). Aunque en nuestra serie la alteración del nivel de conciencia y el coma se asociaron a mayor mortalidad en el estudio univariante, el multivariante no confirmó estos resultados.

B.4. SIGNOS MENÍNGEOS

La ausencia de rigidez de nuca ha sido considerada factor de mal pronóstico en la meningitis pero no hay publicaciones sobre MSA en este sentido (205). La aparición de signos meníngeos y otros datos clínicos sugestivos de meningitis como la cefalea se asoció en nuestra serie a una menor mortalidad, pero estas variables no fueron incluidas en el análisis multivariante.

B.5. CRISIS CONVULSIVA

La aparición de crisis convulsiva durante el episodio de meningitis constituye un factor pronóstico en múltiples estudios (192,193,197). En una serie general de meningitis la aparición precoz de crisis convulsiva se asoció con una mortalidad de 72% (192), que fue también superior en los

pacientes con meningitis meningocócica que presentaron crisis (21%) frente a los que no la tuvieron (6%) (197). La crisis convulsiva es también factor de riesgo para la aparición de secuelas neurológicas en diversas series (273).

No existen sin embargo estudios sobre MSA que analicen este aspecto. La frecuencia de esta complicación fue muy baja en nuestra serie y no se consideró que tuviera significado pronóstico.

B.6. SHOCK SÉPTICO

La aparición de shock séptico e insuficiencia respiratoria han sido factores de mal pronóstico en series de meningitis pediátricas (208,209). El shock séptico condicionó mayor mortalidad en dos series de adultos en Taiwán con alta incidencia de BGN (211,305). Estos resultados se han confirmado en dos estudios españoles de MSA en los que la aparición de shock séptico se asoció significativamente a una mayor mortalidad (147,150), mientras que en otra serie danesa se observó tendencia pero sin alcanzar significación estadística (149). En nuestra serie, casi la mitad de los episodios cursaron con sepsis o sepsis grave y hasta un 13% con shock séptico, sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS. La aparición de shock séptico supuso el principal factor de riesgo de muerte de nuestros pacientes en el estudio multivariante (OR 36,4), como ya ha sido comunicado por otros autores en otras formas de meningitis (155,211,305,306) y bacteriemia estafilocócica (97,155,232).

B.7. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

La aparición de coagulopatía es un clásico factor de mal pronóstico en infecciones graves como sepsis o meningitis (197). Los criterios de definición de coagulopatía varían en distintas series, de tal forma que se ha observado elevada prevalencia (30-38%) cuando se utilizan criterios analíticos como trombopenia o alteraciones de ciertos parámetros de hemostasia (313). La coagulopatía grave, manifestada como coagulación intravascular diseminada, se ha asociado con mayor mortalidad en al menos un estudio (145). Aunque su incidencia fue muy baja en nuestros pacientes, su aparición condicionó una mayor mortalidad en el estudio univariante.

B.8. BACTERIEMIA

La presencia de bacteriemia condiciona una mayor mortalidad tanto en series generales de meningitis bacteriana o neumocócica (191,206) como en MSA (143,145,147,150). En la serie de MSA hematógena mencionada previamente, la bacteriemia se asoció con mayor mortalidad en el estudio multivariante (OR=2,1) (151).

La bacteriemia también tuvo en nuestra serie un impacto negativo en la mortalidad en el estudio univariante, pero no se incluyó en el modelo final.

B.9. ALTERACIONES DE LABORATORIO

Como se ha comentado son múltiples las alteraciones analíticas con impacto pronóstico en la meningitis como anemia (197), leucopenia (209) y trombopenia (191,197). Los parámetros de LCR también tienen significación pronóstica (273), entre los que destaca la ausencia de pleocitosis (191,209), la hipoglucorraquia (273) e hiperproteíorraquia (209). La respuesta microbiológica también influye en el pronóstico y se ha descrito mayor frecuencia de complicaciones evolutivas como convulsiones, hemiparesia o empiema subdural y secuelas como sordera, en los pacientes en que el cultivo del LCR tarda más en negativizarse (273).

Apenas existen estudios en este sentido en la MSA. La hiponatremia fue factor de mal pronóstico en una serie de M-SAMS comunitaria. Aunque los 10 pacientes de la serie tenían hiponatremia, fallecieron los tres en que ésta era más severa (173). Una serie reciente de MSA hematógena mostró que el nivel de glucemia era superior en los pacientes fallecidos que en los supervivientes, pero el significado pronóstico de este hallazgo no ha podido determinarse (151). No se detectaron en nuestra serie alteraciones del LCR de especial relevancia clínica.

B.10. INGRESO EN UCI

En pacientes críticos ingresados en UCI, la gravedad de la infección valorada por el sistema APACHE II se mostró como factor pronóstico de mortalidad en una serie de meningitis neumocócica (194). La insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica fue también factor pronóstico en una serie reciente de MSA comunitaria (149). Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en el estudio de Pedersen que incluyó 96 casos de MSA hematógena: la mortalidad no se asoció con necesidad de ventilación mecánica, soporte vasoactivo ni hemodiálisis, que son las causas más habituales de ingreso en UCI en pacientes críticos (151). Durante el episodio de meningitis precisaron ingreso en UCI y ventilación mecánica un 35% y 25% de nuestros pacientes, respectivamente, sin existir diferencias entre SAMR y SAMS. En el estudio univariante, la necesidad de ingreso en UCI se reveló como un factor de mal pronóstico en nuestra serie.

F.1.C. FACTORES TERAPÉUTICOS

C.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INADECUADO

El tratamiento empírico inadecuado se ha asociado a mayor mortalidad en dos series de meningitis de Taiwán, una general y otra causada por BGN (203,211). Algunos estudios sobre MSA han observado que el tratamiento empírico inadecuado condiciona peor pronóstico. En una serie de MSA hematógena se observó mayor mortalidad en los pacientes que recibieron terapia empírica inadecuada, en general penicilina para cepas resistentes, que los tratados

de forma adecuada (67% vs. 24%; $p=0,02$) (148). En la misma línea se encuentra el estudio de Kim, en el que la mortalidad fue menor en pacientes que recibieron terapia empírica con penicilina antiestafilocócica (6%) frente a los que recibieron otros ATBs (100%) (146). Algunos autores defienden el uso de flucloxacilina frente a vancomicina en cepas sensibles y existe evidencia clínica de esta superioridad en series de endocarditis, bacteriemias, neumonías (124,253,254) y en una serie de meningitis (284).

Sin embargo, uno de los hallazgos más interesantes de nuestro estudio fue que no se observaron diferencias de mortalidad en función de la adecuación del tratamiento empírico, pues el porcentaje de pacientes tratados de forma inadecuada fue similar en pacientes vivos y fallecidos. En la M-SAMR, la mortalidad de los tratados de forma adecuada o inadecuada fue de 26% y 50%, respectivamente ($p=0,06$).

En la M-SAMS, las tasas de mortalidad fueron similares, 22% y 26% respectivamente ($p=0,6$). Este resultado puede deberse al mayor impacto pronóstico de otras variables en una infección tan grave como la meningitis. Nuestros resultados concuerdan con los de una serie danesa que incluyó 96 pacientes con MSA hematógena (151) en la que, aunque el tratamiento empírico solo fue adecuado en 39% de casos, la mortalidad fue similar en los que recibieron terapia adecuada (62%) o inadecuada (53%).

189

C.2. TERAPIA ADYUVANTE

Como ya se ha comentado, no se observó beneficio del tratamiento esteroideo sobre la mortalidad, que fue similar en los tratados y no tratados.

C.3. RETIRADA DE DISPOSITIVOS

En meningitis asociadas a derivación de LCR se recomienda la retirada de todo el sistema siempre que se posible, para facilitar la resolución de la infección (167,188). Se han descrito casos de MSA en que su mantenimiento puede tener un impacto negativo sobre la supervivencia (145) y, en el mismo sentido, la evolución favorable de la infección cuando la derivación se retira (142,143,150).

En la serie de Fong de MSA se observó mala respuesta al tratamiento en los pacientes en que se mantenía la derivación, siendo favorable la respuesta cuando se retiraba (143). En la serie de Roberts, los 7 pacientes con MSA asociada a derivación se curaron tras la retirada de la misma, incluyendo a dos en que el tratamiento ATB inicial había fracasado (142). La retirada de la derivación también parece esencial en la M-SAMR. Así, en la serie de Arda, que describe 4 pacientes con meningitis por derivación, su retirada se asoció a una evolución favorable (176).

En nuestra serie, la retirada de derivación de LCR se mostró como factor protector de mortalidad (13% vs. 42%), con significación estadística. Similares resultados se observaron en un estudio previo de MSA, en que la mortalidad fue inferior cuando la derivación se retiraba (10% vs. 67%) (145). Sin embargo, aunque parece claro que mantener la derivación se asocia a peor pronóstico, también es cierto que en muchos pacientes no se retira por fallecimiento precoz y que en enfermos con mal pronóstico vital se suele optar por manejo conservador, sin retirar la derivación infectada. Esta situación ha sido descrita previamente en una serie de meningitis enterocócica (200).

F.2. ¿LA RESISTENCIA A METICILINA CONDICIONA UNA MAYOR MORTALIDAD EN LA MENINGITIS ESTAFILOCÓCICA?

Uno de los objetivos del estudio fue evaluar el impacto de la resistencia en el pronóstico de la meningitis, como ejemplo de infección estafilocócica invasiva. En la literatura se han observado amplias oscilaciones en la mortalidad de MSA (14-77%) que pueden deberse a múltiples factores como patología subyacente, mecanismo patogénico de infección o la propia resistencia a la meticilina. En el estudio de regresión logística, la resistencia a meticilina se reveló como factor de riesgo independiente de mortalidad a 30 días, incluso después de ajustar por variables como la gravedad de la enfermedad de base y de la infección, o la forma de adquisición de la meningitis.

Muchos factores pronósticos ya han sido discutidos por lo que en este apartado solo se van a comentar aspectos que puedan aclarar la controversia existente en la literatura sobre la mayor mortalidad de las infecciones causadas por SAMR. Los datos clínicos sugieren que SAMR es más patógeno y condiciona mayor mortalidad, estancia hospitalaria y coste sanitario que SAMS (109,110). También se ha observado que las infecciones por SAMR tienen respuesta clínica más lenta a pesar del tratamiento ATB adecuado (104).

191

En este apartado se comentará el papel de la diferente metodología de los estudios, la importancia del tamaño de la muestra y la heterogeneidad de las poblaciones con diferentes enfermedades de base y pautas terapéuticas. Todos estos factores pueden contribuir a la disparidad de resultados publicados, por lo que el ajuste por la comorbilidad y la gravedad de la enfermedad de base es esencial para comprender el significado de la resistencia a la meticilina (110,120,301).

Según un meta-análisis reciente sobre bacteriemia estafilocócica, la mayor mortalidad asociada podría ser justificada por 3 factores: 1) Aumento de la virulencia del SAMR, 2) Menor efectividad de la vancomicina y 3) Retraso en la selección del antibiótico adecuado (110).

F.2.A. ¿SON MÁS VIRULENTAS LAS CEPAS SAMR?

La mayoría de los estudios comparativos no han podido confirmar un hipotético aumento de la virulencia de SAMR. Se han comparado *in vitro* cepas de SAMS y SAMR hetero-resistentes estudiando factores de virulencia (proteínas de superficie, citotoxinas y enterotoxinas) así como estudios de fagocitosis sin mostrar diferencias (307-309). También se ha estudiado la LPV, inicialmente considerada marcador de C-SAMR y que también se ha detectado en SAMS y H-SAMR (310, 311).

Estos resultados contradictorios pueden ser atribuidos a la heterogeneidad de las cepas resistentes. La mayoría de poblaciones actuales de SAMR están compuestas por subpoblaciones meticilín-sensibles y meticilín-resistentes. En estas poblaciones existen bacterias con alto nivel de resistencia a meticilina, pero en escasa cuantía, por lo que los análisis *in vitro* detectan con frecuencia la subpoblación mayoritaria (sensible).

Así para analizar cepas de SAMR y SAMS se deberían obtener subpoblaciones congéneres del mismo aislamiento y de hecho, los escasos estudios realizados con esta metodología han demostrado diferencias. Las subpoblaciones de SAMR tienen mayor cantidad de lípidos y muestran división celular tridimensional más lenta en microscopía electrónica, mientras que las subpoblaciones de SAMS se replican más rápidamente,

pudiendo la cinética proliferativa determinar diferencias en la virulencia (312).

Las cepas de SAMR poseen múltiples determinantes de virulencia de forma natural y no son diferentes de los encontrados en cepas SAMS. Por el contrario y de manera sorprendente, si que existen diferencias importantes entre las cepas de H-SAMR y C-SAMR, siendo estas últimas las que producen LPV con más frecuencia (310). La expresión clínica y la respuesta al tratamiento está dictada por la presencia de locus genéticos específicos de virulencia y resistencia presentes en las cepas que causan la infección (313).

La principal diferencia entre SAMS y SAMR reside en el patrón de sensibilidad a los ATBs siendo SAMR resistente a los beta-lactámicos y pudiendo adquirir resistencia a otros con facilidad.

El problema de la resistencia adquiere una nueva dimensión y complejidad, dado que todas las cepas de *S. aureus* poseen todos los factores de virulencia y la resistencia a la meticilina determina resistencia a todos los beta-lactámicos.

La epidemiología de las infecciones por SAMR está en constante evolución: las cepas de H-SAMR muestran resistencia a múltiples ATBs y progresivo aumento de la CMI frente a vancomicina. Por otra parte, C-SAMR es más sensible y mantiene CIM más baja frente a vancomicina pero puede producir cuadros clínicos de extrema gravedad y se ha observado una transmisión progresiva desde la comunidad al ámbito hospitalario (315,316).

En conclusión, con la evidencia actual no se puede afirmar que las cepas de SAMR sean más virulentas que las SAMS, siendo la

naturaleza heterogénea de las poblaciones resistentes la que explicaría estos resultados contradictorios. Es necesario efectuar estudios de cepas congéneres que correlacionen la genética de estas subpoblaciones con la expresión fenotípica de resistencia y deben ser diseñados de modo que imiten la infección in vivo exponiéndolas al ATB y seleccionando la población resistente.

F.2.B. ¿ES LA ENFERMEDAD DE BASE MÁS GRAVE EN LAS INFECCIONES POR SAMR?

La mayoría de series de M-SAMR han incluido MQ y han explicado su mayor mortalidad por su asociación con neurocirugía y/o enfermedades neurológicas graves (173,317). En nuestra experiencia, no se observaron diferencias en la gravedad de la enfermedad de base entre pacientes con SAMR y SAMS. Por otro lado, aunque se sabe que ciertas patologías predisponen al SAMR (79,83,91,119) tampoco hemos detectado diferencias en la distribución de estas enfermedades. La mortalidad fue mayor en pacientes con patología como inmunodepresión, ADVP o cardiovascular, pero la distribución fue similar entre los grupos. La diabetes no se asoció como en otros estudios con mayor riesgo de muerte.

194

Aunque la presencia de ciertas comorbilidades parece asociarse a una mayor mortalidad, como efecto compensador se ha observado que casi todas las M-SAMR aparece con patología neuroquirúrgica, condición que se reveló en nuestro estudio como factor protector de mortalidad. De esta forma la MSA, sea producida por SAMR o SAMS, parece afectar a individuos con enfermedades de base igualmente graves y es la gravedad de esta enfermedad (últimamente o rápidamente fatal) y de la

infección (manifestada como shock séptico) lo que finalmente determina la mortalidad.

En el análisis de factores pronóstico el ajuste por eventuales factores de confusión es difícil pero crítico, para minimizar diferencias entre los grupos. La mayoría de los estudios no han ajustado los resultados a la gravedad de la enfermedad basal, pese a que una de las hipótesis más constantes en la literatura es que los pacientes con infecciones por SAMR tienen enfermedades de base más graves. En esta línea se encuentran los resultados de un estudio que mostró que la presencia de SAMR era factor predictivo de muerte independiente, después de ajustar por la gravedad de la infección medida por APACHE II.

Para la valoración de la gravedad de la infección utilizamos el grado de sepsis, siendo el shock séptico el factor con mayor valor pronóstico. Tras la inclusión de esta variable como potencial confusor en el estudio multivariante, la resistencia a la meticilina se mantuvo en el modelo como factor independiente de mortalidad.

Otros estudios que han usado la clasificación de McCabe-Jackson no han mostrado que la resistencia a meticilina sea factor independiente de mortalidad (111,116), en la línea de otros trabajos que han utilizado variables de confusión como edad, adecuación del tratamiento, severidad de enfermedad de base y estado clínico en el episodio (327).

El pequeño tamaño muestral es una limitación inherente a muchos estudios que puede cuestionar su validez, de modo que aunque existan diferencias podrían no ser detectadas. Esta hipótesis ha sido sustentada por un meta-análisis sobre bacteriemia

estafilocócica en que se demostró mayor mortalidad de SAMR respecto a SAMS. Aunque muchos estudios incluidos en el análisis no habían conseguido detectar esta asociación, cuando se analizaron conjuntamente este efecto se hizo evidente (120). Aunque el tamaño muestral representa una limitación de nuestro estudio, la serie presentada constituye la más amplia de la literatura.

En la misma línea de nuestros hallazgos se ha publicado recientemente un trabajo que evalúa la evolución de las infecciones por SAMR a medio y largo plazo. En este estudio no existían diferencias significativas en la mortalidad durante el ingreso, pero al año de seguimiento se detectó una mortalidad del 51% entre los “supervivientes” (318).

F.2.C. ¿ES LA RESPUESTA TERAPÉUTICA INFERIOR EN LAS INFECCIONES POR SAMR?

Dado que la gravedad de la enfermedad de base no parece justificar la mayor mortalidad de SAMR, otra posible hipótesis podría relacionarse con la menor efectividad del tratamiento utilizado, siendo el tratamiento empírico inadecuado un potencial factor confusor. Es importante reconocer en este sentido las limitaciones del estudio, que debe ser interpretado con precaución por su naturaleza retrospectiva y la gran variedad de pautas terapéuticas, en especial de terapias combinadas y/o cirugía (retirada de dispositivos), impidiendo determinar el peso específico de cada variable.

F.2.C.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO ADECUADO

El uso de antibioterapia empírica adecuada en las primeras 24-48 horas, antes de disponer del antibiograma, ha demostrado una reducción significativa de mortalidad en ciertas infecciones invasivas causadas por microorganismos diversos (319,320), pero no en otras (321,322). Dado que es éticamente cuestionable efectuar ensayos aleatorizados para resolver la cuestión, Leibovic diseñó un estudio de gran tamaño muestral en el que todos los pacientes fueron estratificados por diferentes factores pronóstico. El estudio multivariante mostró al tratamiento ATB inadecuado como factor de riesgo independiente, incluso después de ajustarlo por múltiples factores (319). En nuestra serie no existían diferencias en la adecuación del tratamiento empírico entre SAMR y SAMS, como tampoco se mostró esta variable como factor protector de mortalidad.

El primer punto a considerar es la definición de tratamiento empírico adecuado, es decir, iniciado antes de conocer el antibiograma, al que la bacteria es sensible *in vitro* y se administra por vía intravenosa a dosis apropiadas. En nuestro estudio solo se pudo evaluar apropiadamente un aspecto del tratamiento, la sensibilidad *in vitro*. Otros factores que podrían influir en la eficacia del fármaco como su dosis y actividad tisular, no pudieron ser evaluados pese a ser esenciales en infecciones del SNC. Por otra parte se consideró a vancomicina adecuada para la M-SAMS, cuando los datos actuales sugieren que es inferior a los beta-lactámicos en bacteriemia, endocarditis, neumonía (104,124,146,253,254) y meningitis (284), según resultados de estudios publicados con posterioridad a nuestro estudio.

En infecciones por SAMR el tratamiento empírico es con frecuencia inadecuado, dado que no suele administrarse vancomicina hasta la identificación definitiva. La proporción de pacientes con SAMR y SAMS que recibió antibioterapia empírica adecuada fue similar en nuestra serie. En el trabajo de Guardado existían diferencias en adecuación de la antibioterapia empírica a lo largo del tiempo. En los primeros años de su estudio la prevalencia de SAMR era baja por lo que la vancomicina no se usaba habitualmente en terapia empírica, sino cefalosporinas (173).

La mayoría de casos de nuestra serie fueron recogidos a finales de los 90, momento en que la alta prevalencia de SAMR en la mayoría de los hospitales españoles era bien conocida y se generalizó el uso de vancomicina. Además, un alto porcentaje de las meningitis de la serie eran MQ, en las que vancomicina forma parte de la pauta empírica inicial.

En nuestro estudio debemos considerar un posible sesgo en la selección de los casos, en su mayoría procedente de servicios de Neurocirugía, donde la prevalencia de *S. aureus* y ECN es alta y el índice de sospecha elevado, lo que condiciona un tratamiento precoz adecuado. En contraste con nuestros datos se encuentran los de una serie de MSA hematógena publicada en Dinamarca, país en que la prevalencia de resistencia a penicilina es muy baja. Esta situación ha hecho que la penicilina se mantenga como terapia de elección de meningitis comunitaria, lo que parece explicar la mayor tasa de terapia inadecuada y mortalidad comunicadas (151).

F.2.C.2. FRACASOS TERAPÉUTICOS DE LA VANCOMICINA

Aunque no hay resultados concluyentes sobre la relación entre la menor actividad de vancomicina y la mala evolución de las infecciones por SAMR, hay varios datos que sugieren que esta circunstancia puede ser importante.

La eficacia de vancomicina ha sido con frecuencia cuestionada debido a su lenta capacidad bactericida, al incremento de cepas con CMI elevada (aunque dentro del rango considerado sensible) y a la emergencia de cepas resistentes (323,324). La vancomicina tiene escasa actividad bactericida, especialmente en infecciones de alto inóculo como endocarditis, lo que determina mayor duración de bacteriemia y del tiempo hasta la respuesta clínica (324). Vancomicina tiene una variable distribución en tejidos, siendo muy limitada en hueso, pulmón y LCR (259). Como ejemplo de esta situación destaca el estudio de Cruciani, que mostró que sus niveles disminuían con el tiempo en tejido pulmonar hasta hacerse indetectables en algunos pacientes (325).

El parámetro farmacocinético que mejor predice la eficacia de la vancomicina es el área bajo la curva por encima de la CMI (326). Sería necesario alcanzar un valle de 15-20 µg/ml para conseguir este objetivo si la CIM bacteriana fuera inferior a 1 µg/ml. Con CMI < 0,5 µg/ml, este objetivo se alcanzaría en el 100% de casos, pero si es >2 µg/ml no se conseguiría en ninguno, incluso utilizando dosis superiores. Por otra parte la sensibilidad *in vitro* no siempre predice la respuesta clínica. Estudios recientes han mostrado que si la CMI frente a vancomicina es alta, incluso dentro del rango considerado sensible, existe mayor riesgo de fracaso

terapéutico (327), lo que ha obligado a redefinir los puntos de corte de sensibilidad para vancomicina (216). Los aislamientos de SAMR con resistencia intermedia heteróloga a vancomicina son un problema de gran actualidad. Su mecanismo no ha sido claramente establecido pues los fenotipos suelen ser inestables sin la presión selectiva de los glucopéptidos y por tanto difíciles de estudiar (328). La disfunción del operón del gen regulador agr parece conferir una ventaja de supervivencia en presencia de vancomicina (329) de tal forma que la exposición a este fármaco favorece el engrosamiento de la pared bacteriana y altera su permeabilidad, condicionando una expresión fenotípica de CMI más alta que se asocia con el fracaso terapéutico (324).

En respuesta a esta nueva situación se ha planteado la necesidad de utilizar dosis superiores para alcanzar niveles más elevados (valle $>15 \mu\text{g/ml}$) en el tratamiento de infecciones por SAMR con sensibilidad disminuida a este fármaco. Hidayat observó que cuando se alcanzaban estos niveles la respuesta era 74%, pero que a pesar de niveles apropiados, la respuesta era inferior y existía tendencia a mayor mortalidad si la CMI era $>2 \mu\text{g/ml}$ (261). Aunque la experiencia clínica actual aconseja alcanzar valles elevados, no se ha observado que esta estrategia consiga mejores resultados, como reducción de la mortalidad o de la duración de la bacteriemia (261,262).

En base a estos resultados, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda actualmente niveles más elevados (15-20 µg/ml) en infecciones graves por SAMR (183). En caso de fracaso terapéutico a pesar de dosis elevadas y niveles adecuados, algunos autores aconsejan asociar rifampicina y emplear vancomicina en perfusión continua (259).

La dosis media de vancomicina utilizada en nuestra serie está próxima a los 2 gr/día, que con los conocimientos actuales supone una dosificación subóptima y de mayor riesgo para fracaso terapéutico, aunque adecuada a las recomendaciones vigentes durante el período en que se efectuó el estudio. En aquel momento se desconocía el impacto clínico de la CMI frente a vancomicina en estas cepas y, desgraciadamente, sólo se dispone de resultados de niveles de vancomicina de unos pocos pacientes. De todos modos es importante recordar que, aunque la resistencia a vancomicina es un hecho preocupante, las cepas con resistencia intermedia o completa son todavía anecdóticas, no así las cepas con resistencia heteróloga que en un estudio multicéntrico americano efectuado en 2002-2006 representaban un 1-3,7%, de los aislamientos (333).

Aunque no disponemos de los valores de CMI de las distintas cepas ninguno de los SAMR de nuestra serie fue informado como resistente a vancomicina. Teniendo en cuenta la farmacodinámica de vancomicina, su variable CMI frente al fármaco en cepas consideradas sensibles y su escasa penetración en LCR parece claro que esta circunstancia puede tener un gran impacto clínico y debe ser estudiada de forma prospectiva.

Por otra parte, a pesar de las limitaciones de vancomicina no existe en la actualidad ningún fármaco que se haya mostrado superior para el tratamiento de las M-SAMR.

En conclusión, aunque el habitual empleo de antibioterapia empírica inadecuada y la menor eficacia de vancomicina respecto a los beta-lactámicos pueden contribuir a la mayor mortalidad observada en diversas infecciones por SAMR, ninguno de estos dos factores parece haber contribuido de forma significativa a explicar los resultados de nuestro estudio. El impacto de la CMI frente a la vancomicina en cepas de SAMR y el potencial beneficio de dosis superiores no ha sido evaluado en nuestra serie y debe ser objeto de un estudio prospectivo.

Del análisis de la evidencia científica actual puede decirse que las infecciones invasivas por SAMR (bacteriemia, endocarditis, neumonía y meningitis) parecen tener mayor mortalidad que las causadas por SAMS, aunque existe gran controversia en la literatura respecto a los factores implicados en esta circunstancia. Entre los aspectos que pueden justificar este hallazgo destacan la gravedad de la patología subyacente, la virulencia de las cepas, el retraso en la administración del tratamiento antibiótico adecuado, la menor eficacia de los glucopéptidos y, de forma significativa, la diferente metodología utilizada en los distintos estudios así como la interpretación de los resultados en función de los potenciales factores de confusión. Es importante destacar que nuestro estudio, que representa la serie más importante de M-SAMR hasta la actualidad, ha confirmado la resistencia a meticilina como un factor de riesgo independiente de mortalidad y que su

significación se mantuvo después de ajustar por importantes factores de confusión como la gravedad de la enfermedad de base y del episodio.

5.G. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestra cohorte multicéntrica constituye la serie más extensa de meningitis por *S. aureus* en adultos evaluada hasta la actualidad, lo que ha permitido ampliar el conocimiento sobre la epidemiología, manifestaciones clínicas y factores pronósticos de esta infección tan infrecuentes y ver las diferencias entre SAMR y SAMS. Sin embargo, es necesario reconocer que el estudio tiene ciertas limitaciones:

En primer lugar, los datos han sido recogidos de forma retrospectiva y, al tratarse de un estudio múlticéntrico, es imposible evitar un cierto grado de interpretación subjetiva. Como ejemplo, para la valoración del estado mental se utilizó una clasificación categórica, en vez de un sistema más objetivo como la escala de Glasgow, debido a este dato no constaba en la mayoría de las historias clínicas. Por otra parte, algunas variables asociadas a la meningitis podían ser secundarias a la patología neurológica o quirúrgica subyacente.

En segundo lugar, aunque el estudio mostró la influencia pronóstica favorable de la meningitis asociada a patología neuroquirúrgica, la clasificación de meningitis en posquirúrgica o espontánea, aunque práctica desde el punto de vista clínico, puede ser considerada arbitraria desde la perspectiva de la investigación.

Por otra parte, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, los investigadores no han podido realizar ninguna intervención en el manejo de los pacientes, como la selección del tratamiento empírico o definitivo o el uso de medidas adyuvantes como corticoides, terapia intratecal o retirada de dispositivos.

Aunque durante el periodo de estudio no se detectaron cepas resistentes a vancomicina, la influencia de la CMI en la respuesta al tratamiento con este fármaco no ha podido ser establecida. Finalmente, aunque la vancomicina fue usada en la mayoría de los pacientes a dosis convencionales, la información sobre los niveles séricos es desgraciadamente muy limitada para determinar la influencia de este parámetro en la respuesta de los pacientes a este fármaco.

1. La meningitis por *S. aureus* es una infección relativamente infrecuente, cuya incidencia parece haber aumentado en los últimos años, a expensas tanto de los casos producidos por SAMR como por SAMS.
2. La meningitis por SAMR suele ser con mayor frecuencia de adquisición nosocomial y relacionada con patología neuroquirúrgica –fundamentalmente dispositivos de LCR y traumatismo craneal. Sin embargo, la frecuencia de patología médica grave y neurológica es similar en ambos grupos.
3. En comparación con la meningitis por SAMS, la causada por SAMR presenta menor tasa de infección estafilocócica extrameningea pero mayor tasa de infección polimicrobiana, estando esta última relacionada con la presencia de patología neuroquirúrgica.
4. Entre los factores de riesgo se han identificado cuatro variables independientes asociadas con la aparición de meningitis por SAMR: infección previa por SAMR, antecedente de sondaje urinario y duración prolongada del ingreso hospitalario, mientras que la presencia de otra infección estafilocócica asociada condicionó un menor riesgo de infección por SAMR.
5. La presentación clínica es similar en ambos grupos, pero la meningitis por SAMR presenta con más frecuencia alteración de estado mental, a expensas de una mayor tendencia al coma superficial o profundo. Las complicaciones sistémicas y focales supuradas son también semejantes en ambos grupos.
6. El estudio de LCR ha mostrado las alteraciones habituales de una meningitis bacteriana (pleocitosis, hiperproteíorraquia o hipoglucorraquia) en una gran parte de los enfermos. En la infección por SAMR se ha observado una menor respuesta inflamatoria –

expresada por valores inferiores de leucocitos y proteínas- pero sin alcanzar significación estadística.

7. En relación a los métodos diagnósticos, se ha observado que la tinción de Gram del LCR es con mayor frecuencia positiva en la infección por SAMR, mientras que la meningitis por SAMS se ha asociado a un mayor porcentaje de hemocultivos positivos.
8. La pauta de antibioterapia empírica se ha considerado adecuada en una alta proporción de los pacientes, sin observarse diferencias entre SAMR y SAMS. Para el tratamiento dirigido, la mayoría de los pacientes con meningitis por SAMR y SAMS han sido tratados con vancomicina y cloxacilina, respectivamente. Los pacientes con SAMS han recibido con mayor frecuencia tratamiento combinado mientras que las pautas de monoterapia y la terapia intratecal han sido mas utilizadas en la infección por SAMR.
9. La terapia adyuvante con corticoides, fármacos antiepilépticos o manitol ha sido utilizada en una proporción similar de pacientes con meningitis por SAMR y SAMS. Tampoco se han observado diferencias en la proporción de pacientes a los que se retiran los dispositivos de LCR precozmente.
10. La meningitis estafilocócica se asocia a una elevada mortalidad, de forma que una cuarta parte de los enfermos fallece precozmente. En el estudio multivariante de mortalidad se han identificado cuatro factores independientes: presencia de shock séptico, gravedad de la enfermedad de base (Mc Cabe-Jackson última o rápidamente fatal) e infección por SAMR, en tanto que la presencia de patología neuroquirúrgica subyacente se ha mostrado como un factor protector.

1. Ogston A. Micrococcus poisoning. *J Anat* 1882; 17: 24-58.
2. Garrods LP, Waterworth PM. Behaviour in vitro of some new antistaphylococcal antibiotics. *Br Med J* 1956; 2 : 61-5.
3. Yu PKW, Washington IA II: Identification of aerobic and facultatively anaerobic bacteria. In: Washington JA, ed. *Laboratory Procedures in Clinical Microbiology*, 2nd ed. New York; Springer Verlag: 31-250.
4. Wilkinson BJ, Maxwell S, Schaus SM. Clasificación and characteristics of coagulasa-negative methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Microbiol* 1980; 12 (2): 161-6.
5. Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ, Wren MW. Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy; Hospital Infection Society; Infection Control Nurses Association. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1000-18.
6. Andrews JM. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 3). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 713-28.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow aerobically: Approved Standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA, USA, 2003.
8. Drew WL, Barry AL, O'Toole R, Sherris JC. Reliability of the Kirby-Bauer disc diffusion method for detecting methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Appl Microbiol* 1972; 24 : 240-7

9. Spanu T, Sanguinetti M, D'Inzeo T, Ciccaglione D, Romano L, Leone F, Mazzella P et al. Identification of methicillin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci responsible for bloodstream infections with the Phoenix system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48 : 221-7.
10. Spanu T, Sanguinetti M, Ciccaglione D, D'Inzeo T, Romano L, Leone F et al. Use of the VITEK 2 system for rapid identification of clinical isolates of *Staphylococci* from bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4259-63.
11. Ligozzi M, Bernini C, Bonora MG, De Fatima M, Zuliani J, Fontana R. Evaluation of the VITEK 2 system for identification and antimicrobial susceptibility testing of medically relevant gram-positive cocci. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1681-6.
12. Farrell DJ. The reliability of Microscan conventional and rapid panels to identify *Staphylococcus aureus* and detect methicillin resistance: an evaluation using the tube coagulase test and *mecA* PCR. *Pathology* 1997; 29: 406-10.
13. Bignardi GE, Woodford N, Chapman A, Johnson AP, Speller DC. Detection of the *mec-A* gene and phenotypic detection of resistance in *Staphylococcus aureus* isolates with borderline or low-level methicillin resistance. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 53-63.
14. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991; 29 : 2240-4.
15. Nakatomi Y, Sugiyama J. A rapid latex agglutination assay for the detection of penicillin-binding protein 2'. *Microbiol Immunol* 1998; 42: 739-43.

16. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, Cui L et al. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 357: 1225-40.
17. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002; 359 : 1819-27.
18. Ghuysen JM. Molecular structures of penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Trends Microbiol* 1994; 2 : 372-80.
19. J. Martínez-Beltrán, E Loza. Resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Enf Infec y Mic Clin* 1988; 6: 61-66.
20. Waldvogel. *Staphylococcus aureus*. Sensibilidad a los antibióticos. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica*. Mandell, Douglas y Bennet. 5ª edición. Vol 2; 2515-2518.
21. Katayama Y, Takeuchi F, Ito T, Ma XX, Ui-Mizutani Y, Kobayashi I, Hiramatsu K. Identification in methicillin-susceptible *Staphylococcus hominis* of an active primordial mobile genetic element for the staphylococcal cassette chromosome mec of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2003; 185: 2711-22.
22. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2637-51.
23. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 72: 195-8.
24. Hiramatsu. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States 1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 813-15.

25. Sng LH, Koh TH, Wang GC, Hsu LY, Kapi M, Hiramatsu K. Heterogeneous vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (hetero-VISA) in Singapore. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 177-9.
26. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339 : 520-32.
27. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1987; 9 :891-907.
28. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and non-addicts. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62 : 170-7.
29. Musher DM, Lamm N, Darouiche RO, Young EJ, Hamill RJ, Landon GC. The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 186-208.
30. Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1984; 144: 541-5.
31. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, Gavalda J, Pahissa A. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22 : 713-9.
32. Kern WV. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: Progresses and challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23 : 346-58.
33. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988; 109 : 619-24.

34. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363 :139-49.
35. Fagon JY. Epidemiology and antibiotic therapy in nosocomial pneumonia. *Rev Pneumol Clin* 2001; 57: 132-8.
36. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46 : S378-85.
37. Revilla A, López J, Villacorta E, Gómez I, Sevilla T, del Pozo MA et al. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 :1253-9.
38. De Boeck H. Osteomyelitis and septic arthritis in children. *Acta Orthop Belg* 2005; 71: 505-15.
39. Goldenberg DL. Septic arthritis and other infections of rheumatologic significance. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17 : 149-56.
40. Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J* 2005; 35 : S79-96.
41. Anderson DJ, Kaye KS. Staphylococcal surgical site infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 : 53-72.
42. Baraboutis IG, Tsagalou EP, Lepinski JL, Papakonstantinou I, Papastamopoulos V, Skoutelis AT et al. Primary *Staphylococcus aureus* urinary tract infection: the role of undetected hematogenous seeding of the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1095-101.
43. Chesney PJ. Clinical aspects and spectrum of illness of toxic shock syndrome: overview. *Rev Infect Dis* 1989; 11 : S1-7.
44. Freedman JD, Beer DJ. Expanding perspectives on the toxic shock syndrome. *Adv Intern Med* 1991; 36: 363-97.
45. Levine DP. Vancomycin: understanding its past and preserving its future. *SouthMed J*. 2008; 101: 284-91.

46. Trucksis M, Hooper DC, Wolfson JS. Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert. *Ann Intern Med* 1991; 114 : 424-6.
47. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2463-7.
48. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713-21.
49. Miller MH, Wexler MA, Steigbigel NH. Single and combination antibiotic therapy of *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: emergence of gentamicin-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 336-43.
50. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Rifampin treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: S543-8.
51. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S386-93.
52. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2: 1071-3
53. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101: 68-76.

54. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 304-11.
55. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 478-86.
56. D'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, Mitchell RS, Oyer PE, Jamieson SW et al. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 429-38
57. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-9.
58. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1636-43.
59. Jevons MP, John M, Parker MT. Cultural characters of a newly recognized group of hospital staphylococci. *J Clin Pathol* 1966; 19: 305-12.
60. Ayliffe GAJ : The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *S aureus*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: S74-S9

61. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayewky J, Bell J, Jones RNE et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibilities of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and The Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance program 1997-99. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 114-132.
62. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with blood-stream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1762-1770
63. Kimura A, Igarashi H, Ushioda H, Okuzumi K, Kobayashi H, Otsuka T. Epidemiological study of *Staphylococcus aureus* isolated from Japanese national university and Medical College hospitals with coagulase typing and production of enterotoxins and toxic syndrome toxin. *Kansenshogaku Zasshi* 1992; 11:1543-49.
64. Chang SC, Sun CC, Yang LS, Luh KT, Hsieh WC. Increasing nosocomial infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a teaching hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 8:109-14.
65. Shopsin B, Drlica-Wagner A, Mathema B, Adhikari RP, Kreiswirth BN, Novick RP. Prevalence of *agr* dysfunction among colonizing *Staphylococcus aureus* strains. *J Infect Dis* 2008; 198:1171-4.
66. Vuong C, Saenz HL, Götz F, Otto M. Impact of the *agr* quorum-sensing system on adherence to polystyrene in *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2000; 182: 1688-93.
67. Huang AH, Yan JJ, Wu JJ. Rapid dissemination of *Staphylococcus aureus* with classic oxacillin resistance phenotype at a new university hospital. *J Hosp Infect* 2000; 44: 309-315

68. Cox RA, Bowie PE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents: a prevalence study in Northamptonshire. *J Hosp Infect* 1999; 43:115-22.
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:707-10.
70. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes : worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.
71. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB et al. Emergency ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355:666-74.
72. Bradley SF. *Staphylococcus aureus* pneumonia: emergence of MRSA in the community. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 643-9.
73. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43:953-60.
74. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445-53

75. Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, Tan N, Bharadwa K et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 471-82.
76. Liu C, Graber CJ, Karr M, Diep BA, Basuino L, Schwartz BS et al. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1637-46.
77. Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 2005; 128:489-95.
78. Sista RR, Oda G, Barr J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in ICU patients. *Anesthesiol Clin North America* 2004; 22:405-35.
79. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Calbo F, García-Caballero J et al. Epine Working Group. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006; 63:465-71.
80. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100:509-16.
81. Davis KA, Stewarth JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39:776-82.

82. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect* 1997; 37:39-46.
83. Ibelings MM, Bruining HA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death inpatients in the intensive care unit. *Eur J Surg* 1998; 164:411-8.
84. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27: 97-132
85. Maki DG, Mermel LA. Infections due to infusion therapy. In_ Bennet JV, Brachman PS, eds. *Hospital Infections*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 689-724.
86. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986; 124:977-85.
87. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD. Ventriculostomy - related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984; 310:553-9.
88. Maki DG. Control of colonization and transmission of pathogenic bacteria in the hospital. *Ann Intern Med* 1978; 89:778-80.
89. Larson E, Hargiss CO, Dyk L. Effect of an expanded physical facility on nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 1985; 13: 16-20.
90. Dziekan G, Hahn A, Thüne K, Schwarzer G, Schäfer K, Daschner FD et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000; 46:263-70.

91. Dahms RA, Dunn DL, Beilman GJ. Third-generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin -resistant enterococcus infection. *Arch Surg* 1998; 133:1343-6.
92. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40:100-7.
93. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:894-9.
94. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO Jr et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41:583-90.
95. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:703-8.
96. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S et al. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-71.
97. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19: 32-7.

98. Collignon P, Nimmo GR, Gottlieb T, Gosbell IB. Australian Group on Antimicrobial Resistance *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:554-61.
99. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Hopkins S, Meyer P, O'Connell B et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk for methicillin resistance: is the Centers for Disease Control and Prevention definition for community-acquired bacteremia still appropriate? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:204-9.
100. Cassettari VC, Strabelli T, Medeiros EA. *Staphylococcus aureus* bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality? *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 70-6.
101. Selvey LA, Whitby M, Johnson B. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: is it any worse than nosocomial methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:645-8.
102. Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:150-6.
103. Libert M, Elkholti M, Massaut J, Karmali R, Mascart G, Cherifi S. Risk factors for methicillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *J Hosp Infect* 2008; 68:17-24.
104. Lodise TP Jr, McKinnon PS, Rybak M. Prediction model to identify patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia at risk for methicillin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:655-61.

105. McHugh CG, Riley LW. Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:425-30.
106. Roghmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1001-4.
107. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13: 96-102.
108. Kopp BJ, Nix DE, Armstrong EP. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and resistant- *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1377-82.
109. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1433-7.
110. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:166-74.
111. Soriano A, Martínez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30:368-73.
112. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002; 162:2229-35.

113. Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GH, Chiang WC, Hsueh PR et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:799-806.
114. Romero -Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1417-23
115. Cunney RJ, McNamara EB, al Ansari N, Smyth EG. Community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* septicaemia: 115 cases from a Dublin teaching hospital. *J Infect* 1996; 33:11-3.
116. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998; 158:182-9.
117. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1453-60.
118. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1170-4.
119. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:408-11.
120. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:53-9.

121. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E et al. ICE Investigators. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA 2005; 293:3012-21.
122. Hill EE, Peetermans WE, Vanderschueren S, Claus P, Herregods MC, Herijgers P. Methicillin-resistant vs. methicillin-sensitive Staphylococcus aureus infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:445-50.
123. Yoon HJ, Choi JY, Kim CO, Kim JM, Song YG. A comparison of clinical features and mortality among methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains of Staphylococcus aureus endocarditis. Yonsei Med J 2005; 46:496-502.
124. Chang FY. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. J Microbiol Immunol Infect 2000; 33: 63-8.
125. Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, Kollef MH. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in early onset ventilator-associated pneumonia. Crit Care 2006; 10:R97.
126. Hsu RB. Risk factors for nosocomial infective endocarditis in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26:654-7.
127. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired Methicillin -resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. Lancet Infect Dis 2005; 5:275-86.
128. Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in Staphylococcus aureus VAP: a systematic review. Eur Respir J 2008; 31:625-32.
129. Mulcare RJ, Harter DH. Changing patterns of staphylococcal meningitis. Arch Neurol 1962; 7:114-20.
130. Wellman WE, Senft RA. Bacterial meningitis III. Infections caused by Staphylococcus aureus. Mayo Clin Proc 1964; 39: 263-9

131. Carson MJ, Koch R. Management of bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1956; 377-98.
132. Studdert TC. Staphylococcal spinal meningitis. *Br Med J* 1958; 1: 1457-9.
133. Hyland HH. Modern experience in bacterial meningitis. *Can Med Assoc J* 1959; 81:883-5.
134. Eigler Jo, Wellman We, Rooke Ed, Keith HM, Svien HJ. Bacterial Meningitis. in general Review (294 cases). *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1961; 36:357-65.
135. Forbes JA. Purulent meningitis: principles and results of revised standardized treatment in 281 cases. *Austral Ann Med* 1962; 11:92-101
136. Quaade F, Kristensen KP. Purulent meningitis. A review of 658 cases. *Acta Med Scand* 1962 ;171:543-50.
137. Swartz MN, Dodge PR. Bacterial meningitis - a review of selected aspects. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1965; 272:898-902
138. Fraser DW, Darby CP, Koehler RE, Jacobs CF, Feldman RA. Risk factors in bacterial meningitis: Charleston county, South Carolina. *J Infect Dis* 1973;127: 271-7.
139. Finland M, Barnes MW. Acute bacterial meningitis at Boston city hospital during 12 selected years, 1935-1972. *J Infect Dis* 1977; 136:400-15.
140. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, Reddi KT, Moses VK. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1.316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980; 2:725-45.

141. Bohr V, Hansen B, Jessen O, Johnsen N, Kjersem H, Kristensen HS et al. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. *J Infect* 1983; 7:21-30.
142. Roberts FJ, Smith JA, Wagner KR. *Staphylococcus aureus* meningitis: 26 years' experience at Vancouver general hospital. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 1418-20.
143. Fong IW, Ranalli P. *Staphylococcus aureus* meningitis. *Q J Med* 1984; 53: 289-99.
144. Gordon JJ, Harter DH, Phair JP. Meningitis due to *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1985; 78:965-70.
145. Schlesinger LS, Ross SC, Schaberg DR. *Staphylococcus aureus* meningitis: a broad-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:148-56.
146. Kim JH, Van der Horst C, Mulrow CD, Corey GR. *Staphylococcus aureus* meningitis: Review of 28 cases. *Rev Infect Dis* 1989; 11:698-706.
147. Falcó V, Almirante B, Pahissa A, Gasser I, Fernandez-Perez F, Martinez-Vazquez JM. Meningitis caused by *Staphylococcus aureus*. Analysis of 16 cases. *Med Clin (Barc)* 1990;94:208-11.
148. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT, Frimodt-Møller N. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993; 153:1902-8.
149. Lerche A, Rasmussen N, Wandall JH, Bohr VA. *Staphylococcus aureus* meningitis: a review of 28 consecutive community-acquired cases. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:569-73.
150. Pintado V, Meseguer MA, Fortún J, Cobo J, Navas E, Quereda C et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:864-8.

151. Pedersen M, Benfield TL, Skinhoej P, Jensen AG. Haematogenous *Staphylococcus aureus* meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC Infect Dis* 2006; 6:49.
152. Brouwer MC, Keizerweerd GD, De Gans J, Spanjaard L, Van De Beek D. Community acquired *Staphylococcus aureus* meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:375-7.
153. Aguilar U, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:117-25.
154. Bohr VA, Rasmussen N. Neurological sequelae and fatality as prognostic measures in 875 cases of bacterial meningitis. *Dan Med Bull* 1988; 35:92-5.
155. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Tsai NW, Chuang YC, Chang CC et al. Changing epidemiology of adult bacterial meningitis in southern Taiwan: a hospital-based study. *Infection* 2008; 36:15-22.
156. Cardell BS, Laurance B. Congenital dermal sinus associated with meningitis; report of a fatal case. *Br Med J* 1951;2:1558-61.
157. Quintiliani R, Cooper BW. Current concepts in the treatment of staphylococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21:107-14.
158. Weinstein MP, La Force FM, Mangi RJ, Quintiliani R. Non-pneumococcal Gram-positive meningitis related to neurosurgery. *J Neurosurg* 1977; 47:236-40.
159. Ray CG, Smith JA, Wasilauskas BL, Zabransky R, Wasjomgtpm KA. Cumitech 14A. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. Washington: American Society for Microbiology, 1993.
160. Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 309-13.

161. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000;79: 360-8.
162. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:313-36.
163. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336:708-16.
164. Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:595-618.
165. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:619-36.
166. Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* 2006; 22: 661-94.
167. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
168. Cunha BA, Ristuccia AM. Clinical usefulness of vancomycin. *Clin Pharm* 1983; 2: 417-24.
169. Tunkel AR. Cerebrospinal fluid penetration of vancomycin in adults receiving adjunctive dexamethasone. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:299-300.
170. Lodise TP Jr, Nau R, Kinzig M, Jones RN, Drusano GL, Sörgel F. Comparison of the probability of target attainment between ceftriaxone and cefepime in the cerebrospinal fluid and serum against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58:445-52

171. Nørgaard M, Gudmundsdottir G, Larsen CS, Schønheyder HC. Staphylococcus aureus meningitis: experience with cefuroxime treatment during a 16 year period in a Danish region. Scand J Infect Dis 2003; 35:311-4.
172. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Pallarés R, Sabaté I, Rufí G et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1991;35: 2467-72.
173. Guardado A, Maradona JA, Gonzalez F, Cartón A. Estudio comparativo de la meningitis posquirúrgica por S aureus sensible y resistente a meticilina. Med Clin 2005;124:102-103.
174. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT et al. Staphylococcus aureus meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. Infection 2001; 29: 245-50.
175. Stahl JP, Croize J, Wolff M, Garaud JJ, Leclercq P, Vachon F et al. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. J Antimicrob Chemother 1987; 20:141-2.
176. Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, Islekel S, Buke C, Ulusoy S. Meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): review of 10 cases. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:414-8.
177. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis 2001; 32:402-12.
178. Krueger WA, Kottler B, Will BE, Heininger A, Guggenberger H, Unertl KE. Treatment of meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis with linezolid. J Clin Microbiol 2004; 42:929-32.

179. Tamer MA, Bray JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of multiantibiotic-resistant staphylococcal endocarditis and meningitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:125-6.
180. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1984; 100:881-90.
181. Vichyanond P, Olson LC. Staphylococcal CNS infections treated with vancomycin and rifampin. *Arch Neurol* 1984; 41:637-9.
182. Gombert ME, Landesman SH, Corrado ML, Stein SC, Melvin ET, Cummings M. Vancomycin and rifampin therapy for *Staphylococcus epidermidis* meningitis associated with CSF shunts: report of three cases. *J Neurosurg* 1981;55: 633-6.
183. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 18-55.
184. Williamson JC, Glazier SS, Peacock JE Jr. Successful treatment of ventriculostomy- related meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* with intravenous and intraventricular quinupristin /dalfopristin. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:54-6.
185. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et al. *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *S. aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65.
186. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2008; 15; 47: 588-90.
187. Gump DW. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1981:S289-92.

188. Jiménez-Mejías ME, García-Cabrera E. Infection of cerebrospinal fluid shunt systems. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:240-51.
189. Bouza E, Rodríguez-Créixems M, Muñoz P. Use of glycopeptides in the treatment of infections caused by methicillin-resistant staphylococci. *Rev Clin Esp* 1997; 197:52-8.
190. Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:632-6.
191. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849-59.
192. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328: 21-8
193. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129:862-9.
194. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the Pneumorea prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34:2758-65.
195. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1500-7.
196. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997; 337:970-6.

197. Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, Skinhøj P, Wandall JH. Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen meningitis study group. *J Infect* 1997; 34:227-35.
198. Heckenberg SG, De Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet Jr, Spanjaard L et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:185-92.
199. Cabellos C, Viladrich PF, Corredoira J, Verdaguer R, Ariza J, Gudiol F. Streptococcal meningitis in adult patients: current epidemiology and clinical spectrum. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1104
200. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:346-64.
201. Jang TN, Wang FD, Wang LS, Yu KW, Liu CY. Gram-negative bacillary meningitis in adults: a recent six-year experience. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 540-6.
202. Bouadma L, Schortgen F, Thomas R, Wutke S, Lellouche F, Régnier B et al. Gram-negative bacillary meningitis Collaborative Study Group. Adults with spontaneous aerobic gram-negative bacillary meningitis admitted to the intensive care Unit. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:287-90.
203. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surg Neurol* 1999; 52: 438-43;
204. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital- based epidemiological study. *QJM* 1999; 92:719-25.
205. Hodges GR, Perkins RL. Acute bacterial meningitis: an analysis of factors influencing prognosis. *Am J Med Sci* 1975; 270:427-40.

206. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003; 126: 1015-25.
207. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006; 118:979-84.
208. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102: 1087-97.
209. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1390-7.
210. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
211. Lu CH, Chang WN, Chang HW. Adult bacterial meningitis in Southern Taiwan: epidemiologic trend and prognostic factors. *J Neurol Sci* 2000; 182:36-44.
212. Shuman RD, Smith CR. Intrathecal gentamicin for refractory gram-positive meningitis. *JAMA* 1978; 240:469-71.
213. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
214. McCabe WR, Davis JC, Andersen BR, Jackson GG. A critical evaluation of clinical and laboratory studies. *N Engl J Med* 1960; 263:927-34.

215. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
216. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 17th informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007: M100-S17.
217. van Saene HK, Weir WI, de la Cal MA, Silvestri L, Petros AJ, Barrett SP. MRSA--time for a more pragmatic approach? *J Hosp Infect* 2004; 56:170-4.
218. Givner LB, Kaplan SL. Meningitis due to *Staphylococcus aureus* in children. *Clin Infect Dis* 1993; 16:766-71.
219. Noel GJ, Kreiswirth BN, Edelson PJ, Nesin M, Projan S, Eisner W et al. Multiple methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause for a single outbreak of severe disease in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 184-8.
220. Rodrigues MM, Patrocínio SJ, Rodrigues MG *Staphylococcus aureus* meningitis in children: a review of 30 community-acquired cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58:843-51.
221. Alvarez-Lerma F, Gasulla Guillermo M, Abad Peruga V, Pueyo Pont MJ, Tarragó Eixarch E. Identification of risk times for dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:207-10.
222. Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, Calza L, Chiodo F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a three-year epidemiological and microbiological survey of high-risk patients. *Infez Med* 2002; 10:73-80.

223. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1431-9.
224. Collignon PJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): "missing the wood for the trees". *Med J Aust* 2008; 188:3-4.
225. Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Leven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *S. aureus*. *J Med Microbiol* 2009; 58:1247-51.
226. Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte JJ, Zarazaga M, Torres C. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:157-9.
227. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect* 2007; 66:71-8.
228. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338:339-43.
229. Sopena N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* postsurgery meningitis. *Med Clin (Barc)* 2005;124:106-7.
230. Wenzel RP, Bearman G, Edmond MB. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): new issues for infection control. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:210-2.
231. Rubio M, Romero J, Corral O, Roca V, Picazo JJ. Bacteremia by *Staphylococcus aureus*: analysis of 311 episodes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:56-64.

232. Guilarde AO, Turchi MD, Martelli CM, Primo MG. Staphylococcus aureus bacteraemia: incidence, risk factors and predictors for death in a Brazilian teaching hospital. J Hosp Infect 2006; 63: 330-6.
233. Bader MS. Staphylococcus aureus bacteremia in older adults: predictors of 7-day mortality and infection with a methicillin-resistant strain. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:1219-25.
234. Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Rossi M, Pantosti A, Conte M, Faella FS. Pneumococcal meningitis in childhood: a longitudinal prospective study. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 51:488-95.
235. Ansari BM, Davies DB, Boyce JM. A comparative study of adverse factors in meningococcaemia and meningococcal meningitis. Postgrad Med J 1979; 55:780-3.
236. Renier D, Flandin C, Hirsch E, Hirsch JF. Brain abscesses in neonates. A study of 30 cases. J Neurosurg 1988; 69:877-82.
237. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk JM et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. J Neurosurg 2006; 104: 101-8.
238. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. Medicine (Baltimore) 1978; 57:329-43.
239. Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 173-86.
240. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in southern Madrid children. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24:31-5.
241. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Chuang YC. Mixed infection in adult bacterial meningitis. Infection 2000; 28: 8-12.

242. Wang KW, Chang WN, Shih TY, Huang CR, Tsai NW, Chang CS et al. Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:44-8.
243. McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007; 45:55-9.
244. Lebel MH, McCracken GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989; 83:161-7.
245. Wubbel L, McCracken GH Jr. Management of bacterial meningitis: 1998. *Pediatr Rev* 1998; 19:78-84.
246. Pfister HW, Feiden W, Einhäupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993; 50:575-81.
247. Hughes DC, Raghavan A, Mordekar SR, Griffiths PD, Connolly DJ. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its complications. *Postgrad Med J* 2010; 86:478-85.
248. Jensen AG. Staphylococcus aureus bacteremia. *Dan Med Bull* 2003; 50: 423-38.
249. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:171-96.
250. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:519-37.
251. Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:685-94.

252. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:85-97.
253. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227-31.
254. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
255. Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig CC, Trujillo M, Wubbel L et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:876-81.
256. Mohr JF, Murray BE Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1536-42.
257. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40: 696-700.
258. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaud Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:352-4.

259. Albanese J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1356-8.
260. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38:448-51.
261. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166:2138-44.
262. Maor Y, Hagin M, Belausov N, Keller N, Ben-David D, Rahav G. Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2009; 199:619-24.
263. Lu CH, Chang WN. Adults with meningitis caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31:723-7.
264. von Specht M, Gardella N, Tagliaferri P, Gutkind G, Mollerach M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:267-9.
265. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 477-82.
266. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007;35:271-4.

267. Sabbatani S, Manfredi R, Frank G, Chiodo F. Linezolid in the treatment of severe central nervous system infections resistant to recommended antimicrobial compounds. *Infez Med* 2005; 13:112-9.
268. Gallagher RM, Pizer B, Ellison JA, Riordan FA. Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus* subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. *J Infect* 2008; 57:410-3.
269. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41:296-308.
270. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:418-20.
271. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162:96-102.
272. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:959-67.
273. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:628-44.
274. Kaufman BA. Infections of cerebrospinal fluid shunts. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 555:77-93.

275. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:1436-44.
276. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117:390-8.
277. Vartzelis G, Theodoridou M, Daikos GL, Dellagrammaticas H, Syriopoulou VP. Brain abscesses complicating *Staphylococcus aureus* sepsis in a premature infant. *Infection* 2005; 33:36-8.
278. Gransden WR, King A, Marossy D, Rosenthal E. Quinupristin/dalfopristin in neonatal *Enterococcus faecium* meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F235-6.
279. Drew RH, Perfect JR, Srinath L, Kurkimilis E, Dowzicky M, Talbot GH. Treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. For the Synercid Emergency-Use Study Group. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:775-84.
280. Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, Grethe NI, Stephens JW, Gray SL et al. Safety and efficacy of quinupristin/dalfopristin for treatment of invasive Gram-positive infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:950-6.
281. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *S. aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:720-3.
282. Rybak MJ. Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 203S-15S.

283. Van der Auwera P, Meunier-Carpentier F, Klastersky J. Clinical study of combination therapy with oxacillin and rifampin for staphylococcal infections. *Rev Infect Dis* 1983;5:15-22.
284. Ritchie SR, Rupali P, Roberts SA, Thomas MG. Flucloxacillin treatment of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 501-4.
285. Swayne R, Rampling A, Newsom SW. Intraventricular vancomycin for treatment of shunt-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 1987;19: 249-53.
286. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Kanda Y, Kami M et al. Successful treatment of meningoencephalitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intrathecal vancomycin in an allogeneic peripheral blood stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:65-7.
287. Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, Andreoni M, Danzi MC, Concia E et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15:285-9.
288. Fujita A, Kobayashi A, Tagami M, Takano Y, Matsuyama H, Kawamura M. A case of acute pneumococcal meningitis treated with spinal drainage and vancomycin administration. *Masui* 2003; 52:1110-4.
289. de Gans J, van de Beek D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549-56.
290. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1320-4.

291. Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2158-60.
292. Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:507-13.
293. Klugman KP, Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1140-6.
294. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
295. van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Drugs* 2006; 66:415-27.
296. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010; 362 :146-54.
297. Tunkel AR, Kaufman BA. Cerebrospinal fluid shunt infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2004:1126-32.
298. Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery* 2006; 58:657-65
299. Baird DR, Whittle HC, Greenwood BM. Mortality from pneumococcal meningitis. *Lancet* 1976; 2:1344-6.

300. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001; 33:969-75.
301. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:113-22.
302. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-94.
303. Letson GW, Gellin BG, Bulkow LR, Parks DJ, Ward JI. Severity and frequency of sequelae of bacterial meningitis in Alaska Native infants. Correlation with a scoring system for severity of sequelae. *Am J Dis Child* 1992;146: 560-6.
304. Fernandez R, Serrano JM, Umaran I, Abizanda R, Carrillo A, Lopez-Pueyo MJ et al. Sabadell Score Study Group. Ward mortality after ICU discharge: a multicenter validation of the Sabadell score. *Intensive Care Med* 2010;36:1196-201.
305. Lu CH, Huang CR, Chang WN, Chang CJ, Cheng BC, Lee PY et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:352-8.
306. Pfister HW, Fontana A, Täuber MG, Tomasz A, Scheld WM. Mechanisms of brain injury in bacterial meningitis: workshop summary. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 463-79.
307. Duckworth GJ, Jordens JZ. Adherence and survival properties of an epidemic methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* compared with those of methicillin-sensitive strains. *J Med Microbiol* 1990;32:195-200.

308. Vaudaux PE, Monzillo V, Francois P, Lew DP, Foster TJ, Berger-Bächi B. Introduction of the mec element (methicillin resistance) into *S. aureus* alters in vitro functional activities of fibrinogen and fibronectin adhesins. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:564-70.
309. Coia JE, Browning L, Haines L, Birkbeck TH, Platt DJ. Comparison of enterotoxins and haemolysins produced by methicillin-resistant (MRSA) and sensitive (MSSA) *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 1992; 36:164-71.
310. Robert J, Etienne J, Bertrand X; ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin in a retrospective case series from 12 French hospital laboratories, 2000-2003. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:585-7.
311. Diep BA, Carleton HA, Chang RF, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2006; 193:1495-503.
312. Rozgonyi F, Kocsis E, Kristóf K, Nagy K. Is MRSA more virulent than MSSA? *Clin Microbiol Infect* 2007;13:843-5.
313. Peacock SJ, Moore CE, Justice A, Kantzanou M, Story L, Mackie K et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2002; 70:4987-96.
314. Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, van der Werken C. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more contagious than methicillin-susceptible *S. aureus* in a surgical intensive care unit? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 491-4.

315. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290:2976-84.
316. Tsuji BT, Rybak MJ, Cheung CM, Amjad M, Kaatz GW. Community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a comparison of molecular epidemiology and antimicrobial activities of various agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58:41-7.
317. Wisplinghoff H, Seifert H, Coimbra M, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:733-6.
318. Haessler S, Mackenzie T, Kirkland KB. Long-term outcomes following infection with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2008; 69:39-45.
319. Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Ashkenazi S, Pitlik SD. Long-term survival following bacteremia or fungemia. *JAMA* 1995; 274:807-12.
320. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1008-18.
- 248 321. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1,186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 1983; 5:629-38.
322. Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the United Kingdom. *Q J Med* 1987; 63:427-40.
323. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45:S191-5.

324. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2398-402
325. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:865-9.
326. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925-42.
327. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200.
328. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Fowler VG Jr, Moellering RC Jr, Novick RP, Lucindo N et al. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis and loss of accessory gene regulator (*agr*) function. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2687-92.
329. Sakoulas G, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:S40-50.
330. Sader HS, Fey PD, Limaye AP, Madinger N, Pankey G, Rahal J, Rybak MJ, et al. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. Medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4127-32.

Anexo 1.**Figura 8.1.**Series comparativas de mortalidad en bacteriemia por *S. aureus*.

Autor	Periodo	Casos	SAMR	Mortalidad asociada a bacteriemia (%)		OR (IC 95%)	
				SAMR	SAMS	Cruda	Ajustada
(referencia)	Años	Número	(%)				
Conterno (97)	1991-92	136	66	48	20	3,9 (1,7-9)	4,2 (1,6-11)
Cunney (115)	1991-93	110	16	22	10	2,6 (1,7-9,7)	•
Harbarth (116)	1994-95	76	50	34	34	1 (0,3-2)	1 (0,4-2,5)
Libert (103)	2002-04	154	40	42	24	2,3	•
Lodise (104)	1999-01	415	40	30	15	1,5	•
Melzer (117)	1995-00	815		12	5	2,0 (1,4-4,2)	1,7 (0,9-3,2)
Mylotte (118)	1995-99	293	30	24	23	1 (0,5-1,8)	1 (0,4-2)
Pujol (107)	1990-91	181	37	25	22	1,2 (0,6-2,4)	•
Roghmman (106)	1995-98	128	30	31	25	1,3 (0,5-3)	•
R.Rivas (114)	1990-93	184	46	58	32	2,9 (1,6-5)	3 (1,4-6)
Selvey (101)	1992-97	504	37	18	13	1,5 (0,9-2,5)	•
Soriano (111)	1991-98	908	25	22	9	2,8 (1,8-4)	2,4 (1,5-4)

Anexo 2. Hospitales colaboradores.

La recogida de datos fue efectuada por facultativos especialistas de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica o Medicina Interna, integrantes del 'Grupo de estudio de la meningitis por *S. aureus*' de los siguientes hospitales (orden alfabético):

1. Hospital Bellvitge (Barcelona): Carmen Cabellos (E. Infecciosas)
2. Hospital Central de Asturias (Oviedo): Azuzena R. Guardado (E. Infecciosas)
3. Hospital Clínico de San Carlos (Madrid): Elisa Pérez-Cecilia (Microbiología)
4. Hospital 12 de Octubre (Madrid): Fernando Chaves (Microbiología)
5. Hospital Gregorio Marañón (Madrid): Juan Manuel G^a-Lechuz (E.Infecciosas)
6. Hospital La Paz (Madrid): Antonio Gil (M. Interna)
7. Hospital La Princesa (Madrid): Diego Domingo (Microbiología)
8. Hospital Puerta del Hierro (Madrid): Antonio Ramos (Infecciosas)
9. Hospital Ramón y Cajal (Madrid): Vicente Pintado-Rosario Pazos (E. Infecciosas)
10. Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona): Pere Domingo (E. Infecciosas)
11. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla): Manuel J. Mejias (E. Infecciosas)

Anexo 3: Protocolo de recogida de datos.

MENINGITIS ESTAFILOCOCICA (SAMR / SAMS)

Cuadro clínico compatible y cultivo LCR (+) S.aureus

Cuadro clínico compatible y hemocultivo (+) S.aureus y pleocitosis LCR (≥ 100 leucos/mm³)

± cultivo LCR (+)

INICIALES _____ HOSPITAL _____ CASO Nº _____
 SEXO V M FECHA INGRESO _____ - _____ - _____
 EDAD _____ años FECHA ALTA / EXITUS _____ - _____ - _____
☐ COMUNITARIA (< 48 horas de ingreso)
 FECHA DIAGNOSTICO _____ - _____ - _____
 (fecha de primer cultivo de LCR y/o sangre)

GRAVEDAD DE ENFERMEDAD DE BASE (McCABE-JACKSON)

- ☐ NO FATAL (no enfermedad o muerte no esperada en próximos 5 años)
☐ ÚLTIMAMENTE MORTAL (muerte esperada por enfermedad de base en menos de 5 años)
☐ RÁPIDAMENTE MORTAL (muerte esperada por enfermedad de base en menos de 3 meses)

PATOLOGIA NEUROQUIRURGICA

- ☐ FÍSTULA LCR
☐ TCE FECHA _____ - _____ - _____
☐ NEUROCIRUGÍA FECHA _____ - _____ - _____
☐ DERIVACION LCR FECHA _____ - _____ - _____
 ☐ EXTERNA
 ☐ VENTRICULO-PERITONEAL
 ☐ VENTRÍCULO-ATRIAL
 ☐ OTRAS _____
☐ PATOLOGIA SNC BASAL _____

PATOLOGIA MÉDICA

- ☐ DIABETES
☐ CARDIOVASCULAR
☐ CEREBROVASCULAR
☐ HEPATOPATIA CRONICA
☐ INSUFICIENCIA RENAL
☐ INMUNODEPRESIÓN
☐ NEOPLASIA
☐ ADVP
☐ OTRAS

FACTORES DE RIESGO

- ☐ COLONIZACIÓN PREVIA x SAMR
- ☐ INFECCIÓN PREVIA x SAMR (ingreso)
- ☐ ANTIBIOTERAPIA (últimos 30 días)
- ☐ CATETER VENOSO (últimos 30 días)
- ☐ SONDA URINARIA (últimos 30 días)
- ☐ INTUBACIÓN (últimos 30 días)
- ☐ CIRUGÍA (No Neuro-Cx) (últimos 30 días)
- ☐ DIÁLISIS (últimos 30 días)

INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA ASOCIADA

- ☐ ENDOCARDITIS
- ☐ CATETER VENOSO CENTRAL
- ☐ PIEL - PARTES BLANDAS
- ☐ OSEA
- ☐ ARTICULAR
- ☐ PULMONAR
- ☐ URINARIA
- ☐ OTRAS _____

CLÍNICA (primeras 24 horas)

Duración síntomas _____ días

☐ <24 horas

- ☐ FIEBRE $\geq 38^{\circ}$
- ☐ CEFALEA
- ☐ ALTERACIÓN DE ESTADO MENTAL
 - ☐ Confusión / letargia
 - ☐ Coma, respuesta a dolor
 - ☐ Coma, no respuesta a dolor
- ☐ RIGIDEZ DE NUCA y/o SIGNOS MENINGEOS
- ☐ EXANTEMA
- ☐ DEFICIT NEUROLÓGICO FOCAL
- ☐ CRISIS CONVULSIVA
- ☐ DOLOR ABDOMINAL

Escala Glasgow _____

ANÁLISIS LCR

(correspondiente a cultivo positivo)

FECHA ____ - ____ - ____

LEUCOCITOS _____ células/mm³

GLUCOSA _____ mg/dL

PROTEINAS _____ mg/dL

Gram	<input type="checkbox"/> POS	<input type="checkbox"/> NEG	<input type="checkbox"/> NR
Cultivo	<input type="checkbox"/> POS	<input type="checkbox"/> NEG	<input type="checkbox"/> NR
Hemos	<input type="checkbox"/> POS	<input type="checkbox"/> NEG	<input type="checkbox"/> NR

CULTIVOS DE CONTROL

(sólo para S.aureus)

FECHA ____ - ____ - ____	<input type="checkbox"/> POS	<input type="checkbox"/> NEG
FECHA ____ - ____ - ____	<input type="checkbox"/> POS	<input type="checkbox"/> NEG
FECHA ____ - ____ - ____	<input type="checkbox"/> POS	<input type="checkbox"/> NEG

TAC / RNM (durante episodio de meningitis)

- ☐ NORMAL
- ☐ PATOLÓGICO
- ☐ NR

HALLAZGOS

- | | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Realce meníngeo | <input type="checkbox"/> Hidrocefalia | <input type="checkbox"/> Cerebritis |
| <input type="checkbox"/> Edema | <input type="checkbox"/> Infarto | <input type="checkbox"/> Absceso |
| <input type="checkbox"/> Otros _____ | | |

TRATAMIENTO ADYUVANTE

(durante episodio de meningitis)

- | | |
|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> INGRESO UVI | <input type="checkbox"/> MANITOL |
| <input type="checkbox"/> INTUBACIÓN | <input type="checkbox"/> ANTICOMICIALES |
| | <input type="checkbox"/> CORTICOIDES |
| | <input type="checkbox"/> antes / con antibióticos |
| | <input type="checkbox"/> después |

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO (específico para meningitis)

FECHA INICIO ____-____-____

FECHA FIN ____-____-____

EMPIRICO (antes de identificación / sensibilidad) → **ADECUADO** SI NO

____ (____ gr/día)
 (activo *in vitro* frente a *S.aureus*)
 + ____ (____ gr/día)
 + ____ (____ gr/día)

DEFINITIVO (después de identificación / sensibilidad)

____ (____ gr/día)
 + ____ (____ gr/día)
 + ____ (____ gr/día)

INTRATECAL (punción lumbar) ☐ **INTRAVENTRICULAR** (derivación) ☐

____ (____ mg/día) x ____ días
 ____ (____ mg/día) x ____ días

RETIRADA DE DERIVACION ☐ **FECHA** ____-____-____**COMPLICACIONES**

SEPSIS: al menos 2 de los siguientes:

Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $\geq 36^{\circ}\text{C}$ Taquicardia > 90 Taquipnea > 20 o $\text{pCO}_2 < 32$ Leucocitosis > 12.000 o leucopenia < 4.000

SEPSIS GRAVE (sepsis con hipotensión o hipoperfusión con respuesta a fluidos)

SHOCK SÉPTICO (hipotensión o hipoperfusión sin respuesta a fluidos que precisa inotrópicos)

COAGULOPATIA GRAVE (datos clínicos y/o analíticos compatibles con CID)

INFECCIÓN SUPURADA ☐ Empiema epidural☐ Empiema subdural☐ Absceso cerebral☐ Otras _____

EVOLUCION (primeros 30 días tras el diagnóstico)☐ VIVO☐ FALLECIDO☐ Relacionado meningitis☐ No relacionado**SECUELAS** (al alta)☐ NO ☐ SI☐ Secundarias a meningitis☐ Secundarias a otra patología neurológica**MICROBIOLOGIA**CULTIVOS (+) *S. aureus*☐ LCR☐ HEMOCULTIVOS☐ OTRAS MUESTRAS _____☐ INFECCION MIXTA

(especificar otros organismos significativos en cultivo de LCR) _____

ANTIBIOGRAMA

CLOXACILINA	S	R (CMI \geq 4)
PENICILINA	S	R
GENTAMICINA	S	R
VANCOMICINA	S	R
RIFAMPICINA	S	R
CIPROFLOXACINA	S	R
COTRIMOXAZOL	S	R
ERITROMICINA	S	R
CLINDAMICINA	S	R

COMENTARIOS

Interesa especialmente si se han realizado niveles de fármacos en LCR y/o sangre, especificando la dosis del fármaco utilizado (vancomicina) y si la determinación de niveles sirvió para ajustar la dosis intravenosa, intratecal / ventricular o como criterio para asociar tto intratecal / ventricular y/o otros fármacos.

También comentar si se estaba utilizando dexametasona (para meningitis o para terapia de la enfermedad de base) que podría haber modificado la penetración meníngea del fármaco.

Anexo 4: Criterios de definición de sepsis.

SEPSIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección con dos o más de los siguientes criterios:

- Temperatura $>38,5^{\circ}\text{C}$ o hipotermia: temperatura $<35^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg.
- Leucocitosis: >12.000 leucocitos/ mm^3 o leucopenia: <4000 leucocitos/ mm^3 .

SEPSIS GRAVE: Sepsis asociada a alguno de siguientes signos de hipoperfusión o disfunción orgánica:

- Oliguria (diuresis $<0,5$ ml/kg durante >1 hora o necesidad de diálisis)
- Lactato >2 mmol/l
- Alteración del estado mental o de EEG
- Trombopenia (plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$) o coagulación intravascular diseminada
- Lesión pulmonar aguda/síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)
- Disfunción cardíaca (ecocardiografía)
- Retraso de relleno capilar ≥ 3 segundos.

SHOCK SÉPTICO: sepsis severa asociada a alguna de las siguientes:

- Hipotensión (TAS < 60 mm Hg o 80 mm Hg si hipertensión previa) sin respuesta a fluidos ($40\text{-}60$ ml/kg de cristaloides o $20\text{-}30$ ml/kg de coloides) o con presión capilar pulmonar de enclavamiento de $12\text{-}20$ mm Hg.
- Necesidad de drogas vasoactivas (dopamina >5 mcg/kg/minuto o noradrenalina $<0,25$ mcg/kg/minuto) para mantener TAM > 60 mm Hg

Anexo 5.**Figura 8.2.**

Puntos de corte de sensibilidad de *S. aureus* para los diferentes antibióticos.

Meticilina: resistente si CMI > 4 ug/ml y sensible si CMI <0.25ug/ml.

Vancomicina: resistente si CMI ≥ 34ug/ml y sensible si CMI ≤ 4ug/ml.

Antibiótico	Punto de corte de sensibilidad (CMI)
<i>Penicilina</i>	<1
<i>Amoxicilina/clavulánico</i>	≤ 4/2
<i>Oxacilina</i>	≤ 0.25
<i>Cefazolina</i>	≤ 2
<i>Gentamicina</i>	≤ 2
<i>Amikacina</i>	≤ 4
<i>Teicoplanina</i>	≤ 1
<i>Levofloxacina</i>	≤ 0.5
<i>Eritromicina</i>	≤ 0.5
<i>Clindamicina</i>	≤ 0.5
<i>Fosfomicina</i>	≤ 32
<i>Trimetoprim/Sulfametoxazol</i>	≤ 1/19
<i>Rifampicina</i>	≤ 0.5

Anexo 6.**Figura 8. 3.A.**

Estudio comparativo entre meningitis postquirúrgica y espontánea: datos epidemiológicos y clínicos.

Variable	Meningitis post-Q ^a n=170 (%)	Meningitis espontánea n=50 (%)	OR (IC 95%)	p
Datos demográficos				
Edad, media ± DE (años)	50,5 ± 18,4	57,1 ± 16,6	•	0,02
Varones	104 (61)	27 (54)	1,3 (0,7-2,5)	0,36
Adquisición nosocomial	165 (97)	11 (22)	117 (38-356)	<0,01
Mc Cabe-Jackson fatal*	41 (24)	16 (32)	0,6 (0,3-1,3)	0,26
Patología médica	91 (53)	42 (84)	0,2 (0,09-0,4)	<0,01
Infección asociada	68 (40)	31 (62)	0,4 (0,2-0,7)	<0,01
Edad, media • DE (años)	50,5 ± 18,4	57,1 ± 16,6	•	0,02
Datos clínicos				
Fiebre	149 (89)	43 (86)	1,2 (0,5-3,2)	0,60
Cefalea	84 (50)	18 (36)	1,7 (0,9-3,4)	0,08
Alteración estado mental	84 (50)	39 (78)	0,2 (0,1-0,5)	<0,01
Coma	12 (7)	9 (18)	0,3 (0,1-0,8)	0,02
Signos meníngeos	53 (31)	26 (52)	0,4 (0,2-0,8)	<0,01
Déficit neurológico focal	10 (6)	12 (24)	0,2 (0,08-0,4)	<0,01
Crisis convulsiva	11 (6)	0 (0)	•	0,06
Exantema	2 (1)	8 (16)	0,06 (0,01-0,3)	<0,01
Complicaciones				
Shock séptico	8 (5)	21 (42)	0,06 (0,02-0,1)	<0,01
Coagulopatía	0 (0)	7 (14)	•	<0,01
Shock séptico	8 (5)	21 (42)	0,06 (0,02-0,1)	<0,01
Complicación supurada	19 (11)	3 (6)	1,9 (0,5-6,9)	0,28

*Pacientes con enfermedad de base rápidamente o últimamente fatal.

Post-Q^a = postquirúrgica.

Anexo 6.**Figura 8.3.B.**

Estudio comparativo entre meningitis postquirúrgica y espontánea: datos de diagnóstico, tratamiento y evolución.

Variable	Meningitis post-Q ^a n=170 (%)	Meningitis espontánea n=50 (%)	OR (IC 95%)	p
Diagnóstico				
Leucocitos/•l*	405 (86-1200)	227 (41-1686)	•	0,69
Proteínas (mg/dl)*	128 (60-230)	120 (71-307)	•	0,21
Glucosa (mg/dl)*	49 (32-64)	51 (22-73)	•	0,45
Gram LCR (+)	60 (42)	13 (30)	1,6 (0,8-3,5)	0,15
Hemocultivo (+)	24 (30)	36 (82)	0,09 (0,03-0,2)	<0,01
Infección polimicrobiana	35 (21)	0 (0)	•	<0,01
Infección por SAMR	78 (46)	8 (16)	4,4 (1,9-10,0)	<0,01
Leucocitos/•l*	405 (86-1200)	227 (41-1686)	•	0,69
Proteínas (mg/dl)*	128 (60-230)	120 (71-307)	•	0,21
Glucosa (mg/dl)*	49 (32-64)	51 (22-73)	•	0,45
Gram LCR (+)	60 (42)	13 (30)	1,6 (0,8-3,5)	0,15
Hemocultivo (+)	24 (30)	36 (82)	0,09 (0,03-0,2)	<0,01
Infección polimicrobiana	35 (21)	0 (0)	•	<0,01
Infección por SAMR	78 (46)	8 (16)	4,4 (1,9-10,0)	<0,01
Tratamiento-Evolución				
ATB empírica adecuada	139/166 (84)	42/50 (84)	0,9 (0,4-2,3)	0,96
Corticoides	51 (30)	21 (42)	0,5 (0,3-1,1)	0,11
Ingreso en UCI	49 (29)	28 (56)	0,3 (0,1-0,6)	<0,01
Mortalidad	29 (17)	28 (56)	0,1 (0,08-0,3)	<0,01
Secuelas	70 (51)	3 (17)	5,2 (1,4-18,8)	<0,01

*Valores de LCR: mediana (rango IQ). Post-Q^a = Postquirúrgica. LCR = Líquido cefalorraquídeo. ATB = Antibioterapia. UCI = Unidad de cuidados intensivos.

A) PUBLICACIONES EN REVISTAS.

1_ Autores: Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, Cabellos C, Chaves F, Domingo P, Ramos A, Pérez-Cecilia E, Domingo D.

Título: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases.

Referencia: Medicine (Baltimore). 2012 Jan; 91(1):10-7.

Clave: (A)Original.

B) COMUNICACIONES EN CONGRESOS.

2_ Autores.- V Pintado, R Pazos, A Gil, J Garcia-Lechuz, C Cabellos
Título : Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis in adult Patients: A clinical study of 208 cases
Tipo de participação: Comunicação oral
Congresso: SEIMC 2005.
Lugar : Valencia

3_ Autores. - V Pintado, R Pazos, A Gil, J Garcia-Lechuz, C Cabellos
Título : MRSA Meningitis in adult Patients: A clinical study of 32 cases
Tipo de Participação: Comunicação oral
Congresso: ICCAAC 2004
Lugar: Washington

265

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis in Adults

A Multicenter Study of 86 Cases

Vicente Pintado, MD, Rosario Pazos, MD, Manuel E. Jiménez-Mejías, MD,
Azucena Rodríguez-Guardado, MD, Antonio Gil, MD, Juan M. García-Lechuz, MD,
Carmen Cabellos, MD, Fernando Chaves, MD, Pere Domingo, MD, Antonio Ramos, MD,
Elisa Pérez-Cecilia, MD, and Diego Domingo, MD

Abstract: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis is an uncommon disease, and little is known about its epidemiology, clinical features, therapy, and outcome. We performed a multicenter retrospective study of MRSA meningitis in adults. Eighty-six adult patients were included and the following data were obtained: underlying diseases, clinical presentation, analytical and microbiologic data, response to therapy, and outcome.

There were 56 men (65%) and the mean age was 51.5 years; 54 of them (63%) had severe comorbidities. There were 78 cases of postoperative meningitis and 8 of spontaneous meningitis. The infection was nosocomial in 93% (80/86) of the cases. Among the 78 patients with postoperative meningitis, the most common predisposing conditions were cerebrospinal fluid (CSF) devices (74%), neurosurgery (45%), CSF leakage (17%), and head trauma (12%). Most patients had fever (89%), altered mental status (68%), headache (40%), and meningeal signs (29%). The most common CSF findings were pleocytosis (90%), elevated protein level (77%), and hypoglycorrhachia (30%). CSF Gram stain and blood cultures were positive in 49% (32/65) and 36% (16/45) of cases, respectively. An associated MRSA infection and polymicrobial meningitis appeared in 33% (28/86) and 23% (20/86) of cases, respectively. Antimicrobial therapy was given to 84 patients. Most of them received vancomycin (92%) either as monotherapy (64%) or in combination with other antibiotics (28%), for a median of 18 days. Overall 30-day mortality was 31% (27/86). Multivariate study identified 2 independent factors associated with mortality: spontaneous meningitis (odds ratio [OR], 21.4; 95% confidence interval [CI], 2.3–195.4; $p = 0.007$), and coma (OR, 9.7; 95% CI, 2.2–42.3; $p = 0.002$).

In conclusion, MRSA is a relatively uncommon but serious disease. Although most cases are nosocomial infections appearing in neurosurgical patients, spontaneous meningitis may present as a community-onset infection in patients with severe comorbidities requiring frequent contact with the health care system. Most patients have a favorable response to vanco-

mycin, but the beneficial effect of combined and intraventricular therapy, or alternative drugs, remains unclear. MRSA meningitis is associated with a high mortality, and the presence of spontaneous infection and coma are the most important prognostic factors.

(*Medicine* 2012;91: 00–00)

Abbreviations: CI = confidence interval, CSF = cerebrospinal fluid, MIC = minimal inhibitory concentration, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, OR = odds ratio, ROC AUC = area under the receiver-operation characteristic curve, VP = ventriculoperitoneal.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus remains a common pathogen and a major cause of morbidity and mortality. Resistance to antibiotics such as oxacillin is increasing, and, in recent years, glycopeptide-resistant strains have been reported worldwide. *S. aureus* meningitis is an uncommon disease, accounting for only 1%–9% of cases of bacterial meningitis.^{6,11,12,28} Two different modes of pathogenesis had been described in staphylococcal meningitis: postoperative meningitis, associated with neurosurgical procedures, shunt devices, or head trauma, and “hematogenous” or “spontaneous” meningitis, secondary to staphylococcal infection outside the central nervous system.^{1,4,7,8,10,13,15,21,22,25}

Although few studies about staphylococcal meningitis have been reported in the literature, the incidence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) meningitis seems to be increasing in recent years.^{2,5,17,26} Most cases of MRSA meningitis are hospital-acquired infections that have appeared in neurosurgical patients with cerebrospinal fluid (CSF) devices or recent surgery, and are associated with a high mortality rate (10%–45%). Although the clinical experience has been limited, vancomycin therapy seems to be useful in the management of MRSA meningitis, with a reported response rate of 54%–61%.^{5,17,26}

However, no large series of MRSA meningitis have been reported.^{2,5,17,26} We report here the results of a multicenter study on the epidemiology, clinical presentation, response to treatment, and outcome of 86 cases of MRSA meningitis in adults. To our knowledge, this represents the largest study of the infection reported thus far.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

The reports of all cases of MRSA meningitis in adults diagnosed during a 25-year period (1981–2005) were retrospectively collected from 11 tertiary-care hospitals by use of a uniform questionnaire, as part of a collaborative study. All the participating centers were tertiary teaching hospitals with active

From Infectious Diseases Service (VP, RP), Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Infectious Diseases Service (MEJ-M), Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; Infectious Diseases Unit (AR-G), Hospital Central de Asturias, Oviedo; Department of Internal Medicine (AG), Hospital La Paz, Madrid; Department of Clinical Microbiology (JMG-L), Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Infectious Diseases Service, Hospital Bellvitge (CC), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; Microbiology Department (FC), Hospital Doce de Octubre, Madrid; Infectious Diseases Unit (PD), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Infectious Diseases Unit (AR), Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid; Clinical Microbiology Service (EP-C), Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Microbiology Service (DD), Hospital La Princesa, Madrid, Spain. The authors have no funding or conflicts of interest to report. Reprints: Vicente Pintado García, Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km 9.1, 28034 Madrid, Spain (e-mail: vpintado.hrc@salud.madrid.org). Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins ISSN: 0025-7974 DOI: 10.1097/MD.0b013e318243442b

neurosurgery programs, as well as referral centers for head trauma.

Patients

The present study focuses on episodes of meningitis due to MRSA that were diagnosed from January 1981 to December 2005. The following data were obtained for all patients: age, sex, underlying medical or neurosurgical diseases, associated MRSA infections, clinical features of meningitis, analytical and microbiologic data, response to antibiotic therapy, outcome, and 30-day mortality.

Microbiologic Methods

Microbiologic evaluation was performed in the microbiology laboratories of the participating hospitals. CSF was obtained either by lumbar puncture or from CSF devices. All CSF samples were centrifuged and the sediment was Gram stained and cultured on the usual media for aerobic bacteria following standard procedures. Uncentrifuged aliquots were analyzed for leukocyte count and glucose and protein levels. *S. aureus* isolates were identified according to standard techniques. Blood cultures were done using automated blood culture systems. Antimicrobial susceptibility was determined by microdilution using Clinical Laboratory Standards Institute methods. An *S. aureus* strain was considered susceptible to methicillin if the minimal inhibitory concentration (MIC) was ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ and resistant if the MIC was ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$.

Definitions

An adult was defined as an individual aged ≥ 16 years. Meningitis was defined by isolation of MRSA from 1 or more CSF cultures and/or blood cultures, with clinical manifestations of acute meningitis and typical CSF findings such as pleocytosis (>10 cells/ μL), decreased glucose level (<0.40 mg/dL), or increased protein concentration (>0.45 mg/dL). Cases were identified by review of diagnoses from hospital discharge records, records from the database of the infectious disease departments, and clinical microbiology laboratories.

The cases were classified as either postoperative meningitis—that is, meningitis secondary to head trauma, neurosurgery, or CSF devices; and spontaneous meningitis—that is, cases without a history of head trauma or neurosurgical procedures. Cases of meningitis were further classified as community-acquired or nosocomial, based on the 1988 guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention.⁹ Since these guidelines do not specify duration of hospitalization, this was arbitrarily chosen for the study: infection was considered nosocomial if the diagnosis was made after a minimum of 2 days of hospitalization and the infection was neither present nor incubating at the time of admission, the patient was hospitalized within the previous month, or the patient underwent placement of a permanent CSF device within the previous year.

Patients were considered to have mixed bacterial infection when 2 or more bacterial organisms were isolated from CSF cultures in the presence of clinical features of meningitis. In mixed infections, usually contaminant bacteria such as coagulase-negative staphylococci or diphtheroids were considered significant pathogens when they were repeatedly isolated from CSF samples, isolated from other significant clinical samples, or when they were observed on CSF Gram stain.

The following were considered severe comorbidities (underlying medical diseases): cardiovascular disease (congestive heart failure, coronary artery disease, or myocardial infarction), liver disease (clinical or histologic diagnosis of cirrhosis), renal

disease (chronic renal disease or abnormal blood urea nitrogen and creatinine concentrations), pulmonary disease (severe asthma or chronic obstructive pulmonary disease), cerebrovascular disease (stroke or transient ischemic attack), diabetes (previously diagnosed disease if patient was receiving hypoglycemic therapy), malignancy (any cancer except malignant brain or skin tumors active at the time of presentation), alcoholism, and immunodeficient states (transplantation, splenectomy, immunosuppressive therapy, or human immunodeficiency virus [HIV] infection). The underlying conditions before the meningitis were rated according to the classic McCabe-Jackson criteria.¹⁸

Clinical evidence of meningeal inflammation was assessed by the presence of fever (temperature $>38^{\circ}\text{C}$), headache, neck stiffness and/or other meningeal signs, altered mental status (confusion or lethargy, coma with response to pain, coma unresponsive to all stimuli), focal neurologic findings, or seizures.⁶ The severity of the clinical condition was assessed according to the American College of Chest Physicians Consensus Committee as follows: sepsis, severe sepsis, and septic shock.³ Associated MRSA infection was defined by the presence of consistent clinical manifestations at an anatomic site during the episode of meningitis and/or if MRSA was recovered from clinically significant specimens obtained at that site (for example, surgical site, urine, tracheal aspirate).

Antimicrobial therapy was prescribed at the discretion of the responsible medical team according to the general recommendations for treatment of community-acquired and nosocomial bacterial meningitis at the time of diagnosis, and the results of antibiotic susceptibility testing for each isolate. Empirical therapy was defined as the antibiotic administered before the definitive microbiologic testing result was obtained, and it was considered to be appropriate when the isolated MRSA strain was susceptible. Definitive therapy was defined as the antibiotics administered after the identification and susceptibility testing of MRSA. Combined therapy was defined as the use of ≥ 2 antibiotics active against MRSA. Clinical outcome was assessed by 30-day mortality (defined as death within 30 days from the diagnosis of meningitis). Death was considered to be related to meningitis when it was caused by complications of infection occurring during the first 30 days after diagnosis.

Statistical Analysis

All data were entered into a database and analyzed using SPSS 18.0 software package. Quantitative variables were analyzed with the Student *t* test or the Mann-Whitney test when appropriate. Qualitative variables were analyzed with the chi-squared test with the Yates correction or the Fisher exact test (2-tailed) when necessary. To identify independent predictors for mortality, a backward logistic regression model was applied. Discriminant analysis was made through the area under the receiver-operation characteristic curve (ROC AUC). Calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow test for goodness-of-fit. All *p* values were 2-sided and values of 0.05 or less were considered statistically significant.

RESULTS

Demographic and Epidemiologic Data

Over the 25 years of the study, 86 cases of MRSA meningitis were diagnosed at the 11 participating hospitals. Approximately half of the cases (42/86) were detected during the last 6 years (2000–2005) of the study period. The main demographic and epidemiologic data are shown in Table 1. At 1 of the

TABLE 1. Demographic and Epidemiologic Data of Patients With MRSA Meningitis

Variable	Patients (n = 86) No. (%)
Age, yr (mean±standard deviation)	51.5 ± 19.3
Male sex	56 (65)
Severe comorbidity*	54 (63)
Cerebrovascular disease	29 (34)
Cardiovascular disease	28 (33)
Diabetes	8 (9)
Malignancy	7 (8)
Immunodeficient state	6 (7)
Pulmonary disease	3 (3)
Liver disease	2 (2)
Renal disease	2 (2)
Drug addiction	1 (1)
Alcoholism	1 (1)
Underlying neurosurgical or neurologic condition*	78 (91)
CSF device†	64 (74)
Neurosurgery	39 (45)
Hydrocephalus	29 (34)
Stroke	26 (30)
Brain tumor	24 (28)
CSF leakage	15 (17)
Head trauma	10 (12)
Other neurologic condition	7 (8)
Associated MRSA infection*	28 (33)
Surgical site infection	14 (16)
Pneumonia	8 (9)
Catheter infection	5 (6)
Skin and soft tissue infection	4 (5)
Other infection‡	4 (5)

*More than 1 disease could be present in each of the patients.

†External ventricular drains (30), ventriculoperitoneal shunts (26), other devices (8).

‡Osteomyelitis (2), pelvic abscess (2).

institutions (Hospital Ramon y Cajal, Madrid), *S. aureus* was responsible for 33 of the 300 cases (11%) of adult bacterial meningitis diagnosed during the 1991–2005 period, and 7 of these 33 cases (21%) were MRSA.

There were 56 men (65%), and the mean age was 51.5 years (range, 16–86 yr). A high proportion of patients (63%) had severe comorbidities such as cerebrovascular disease (34%), cardiovascular disease (33%), diabetes (9%), malignancy (8%), or immunodeficiency (7%). The severity of the underlying conditions according to the McCabe-Jackson classification was as follows: non-fatal, 60 (70%), ultimately fatal, 23 (27%), and rapidly fatal, 3 (3%).

The infection was nosocomial in 80 (93%) cases and community-acquired in 6 (7%) cases. There were 78 (91%) cases of postoperative meningitis and 8 (9%) cases of spontaneous meningitis. The main characteristics of patients with postoperative and spontaneous meningitis are presented in Table 2. Compared with patients with postoperative meningitis, patients with spontaneous meningitis had a significantly higher frequency of community-acquired infection (62% vs. 1%; $p < 0.001$) and severe comorbidities (100% vs. 59%; $p = 0.02$). Three patients had nosocomial spontaneous meningitis appearing during hospitali-

zation for severe underlying diseases. In patients with nosocomial meningitis, infection appeared after a median duration of hospitalization of 25.5 days (range, 3–186 d).

The most common neurosurgical condition predisposing to postoperative meningitis was the presence of CSF devices (64 cases), followed by recent neurosurgery (39), CSF leakage (15), and head trauma (10). External ventricular drains were the most common type of CSF device (30 cases), followed by ventriculoperitoneal (VP) shunts (26), and other devices (8). Meningitis was an early complication of CSF devices; infection appeared after a median of 18 days (range, 1–131 d) and 33 days (range, 1–1821 d) after the placement of external ventricular drains and VP shunts, respectively.

Among the 6 patients with community-acquired infection there were 5 cases of spontaneous meningitis and 1 case of postoperative meningitis associated with long-term (>1 yr) VP shunt. Five of the 6 patients (83%) had severe comorbidities and 3 (50%) had ultimately or rapidly fatal conditions, according to the McCabe-Jackson classification. Four of these 5 patients with spontaneous meningitis had severe comorbidities such as lymphoma, renal failure, heart failure, and chronic pulmonary disease that required frequent admissions to the hospital, and meningitis could therefore be considered a health care-associated infection.

Twenty-eight patients (33%) had an associated MRSA infection, with surgical site (16%), pneumonia (9%), central venous catheter (6%), and skin and soft tissue (5%) the most common. The frequency of associated MRSA infection was similar in patients with postoperative and spontaneous infection (32% vs. 37%, respectively; $p = 0.54$). Among the 5 patients with spontaneous community-onset meningitis there was only 1 case of catheter-related MRSA bacteremia in a patient undergoing hemodialysis. In 2 other patients with spontaneous infection, the acquisition was nosocomial and MRSA meningitis was associated with spondylitis and catheter-related infection, respectively. In addition, a high proportion of patients had other common predisposing factors for nosocomial MRSA infection in the previous month, such as central venous catheter (56%), urinary catheter (51%), antibiotic therapy (49%), or intubation (39%); 15% of them had had a previous episode of MRSA infection during hospitalization.

Clinical Data

The main clinical and analytical data of these patients are shown in Table 3. The clinical course was acute (≤ 7 d) in 89% of patients. The duration of symptoms before diagnosis ranged from 1 to 30 days (mean, 3.9 d). Most patients presented with fever (89%), altered mental status (68%), headache (40%), and meningeal signs (29%). Focal neurologic deficit (9%), seizures (8%), and petechial rash (2%) were less frequently observed. Abdominal pain was present in 14 (17%) patients, 10 of whom had VP shunts. The clinical presentation was similar in patients with postoperative and spontaneous meningitis with the exception of focal neurologic deficit, which was more frequent in patients with spontaneous infection (see Table 2).

The severity of infection was classified as follows: sepsis (37%), severe sepsis (6%), and septic shock (12%). Septic shock was significantly more frequent in spontaneous than in postoperative meningitis (50% vs. 8%; $p < 0.001$). Two patients developed disseminated intravascular coagulation. Seven patients developed suppurative complications secondary to MRSA infection during the evolution of meningitis, such as brain abscess ($n = 2$), and spinal epidural empyema ($n = 1$); 4 patients with VP shunt developed abdominal complications such as peritonitis ($n = 3$) or abdominal abscess ($n = 1$).

TABLE 2. Characteristics of Patients With Postoperative and Spontaneous MRSA Meningitis

Variable	Postoperative (n = 78) No. (%)	Spontaneous (n = 8) No. (%)	P
Age, yr (mean±SD)	50.7 ± 19.3	58.8 ± 19.6	0.26
Male sex	52 (67)	4 (50)	0.34
Severe comorbidities	46 (59)	8 (100)	0.02
McCabe-Jackson, fatal*	22 (28)	4 (50)	0.20
Community-acquired infection	1 (1)	5 (62)	<0.001
Associated MRSA infection	25 (32)	3 (37)	0.54
Clinical features			
Fever	69 (91)	6 (75)	0.17
Altered mental status	50 (66)	7 (87)	0.21
Confusion or lethargy	40 (51)	5 (62)	0.59
Coma†	10 (13)	2 (25)	0.36
Headache	30 (39)	4 (50)	0.56
Meningeal signs	22 (29)	2 (25)	0.81
Focal neurologic deficit	4 (5)	4 (50)	<0.001
Seizures	7 (9)	0 (0)	0.37
Septic shock	6 (8)	4 (50)	<0.001
Analytical features			
CSF leukocytes, cells/μL, median (IQR)	280 (87–1009)	66 (10–271)	0.07
CSF glucose, mg/dL, median (IQR)	0.55 (0.34–0.69)	0.58 (0.30–0.84)	0.64
CSF protein, mg/dL, median (IQR)	1.20 (0.55–2.30)	1.13 (0.48–2.25)	0.92
Positive CSF Gram stain	31/60 (52)	1/5 (20)	0.17
Positive blood cultures	11/37 (30)	5/8 (62)	0.07
Mixed infection	20 (26)	0 (0)	0.10
Therapy and outcome			
Appropriate empirical therapy	64 (84)	4 (50)	0.01
Combined definitive therapy	14 (18)	4 (50)	0.03
Mortality	20 (26)	7 (87)	<0.001

*Ultimately or rapidly fatal.

†Responsive to pain or unresponsive to all stimuli.

Analytical and Microbiologic Data

The most common CSF abnormalities were pleocytosis (90%), elevated protein level (77%), and hypoglycorrhachia (30%). The median CSF leukocyte count was 237 cells/μL, and 52% of patients had >250 cells/μL. CSF Gram stain and CSF culture were positive in 49% (32/65) and 99% (85/86) of patients, respectively. CSF findings were similar in patients with postoperative and spontaneous meningitis (see Table 2). Blood cultures were reported as positive in 36% (16/45) of cases. The incidence of bacteremia was higher in spontaneous (5/8) than in postoperative meningitis (11/37), but the difference was not statistically significant (62% vs. 30%; $p = 0.07$). Diagnosis was confirmed by blood culture in the only patient with negative CSF culture. MRSA strains were usually resistant to ciprofloxacin (92%), erythromycin (82%), clindamycin (71%), and gentamicin (65%); there was a lower proportion of resistant strains to rifampin (23%) and cotrimoxazole (19%). No cases of vancomycin-resistant strains were detected. MRSA was isolated in other clinical samples in 37 (43%) of the patients: CSF devices (16 cases), surgical wound (10 cases), tracheal aspirate (9 cases), and venous catheter (4 cases) samples were the most common. Twenty patients (23%) with postoperative meningitis (80% of them with CSF devices) had mixed meningeal infection due to gram-negative bacilli (12%), coagulase-negative staphylococci

(6%), enterococci (3%), streptococci (3%), or other bacteria (3%) (see Table 3).

Therapy

Empirical antimicrobial therapy was given to all but 2 patients who died prematurely. Most patients (77%) were initially treated with vancomycin. Empirical antimicrobial therapy was considered appropriate in 81% of cases; initial therapy was considered appropriate more frequently in postoperative than in spontaneous infection (84% v. 50%; $p = 0.01$). When the diagnosis of MRSA meningitis was established, 84 patients received definitive antimicrobial therapy that was considered appropriate in 82 (98%) of them (Table 4). Most patients received vancomycin (92%) either as monotherapy (64%) or in combination with rifampin (15%), aminoglycosides (6%), or other antibiotics (7%). The median duration of antimicrobial therapy was 18 days (range, 2–55 d). Mean daily dose of vancomycin and rifampin was 1930 mg (range, 1000–3000 mg) and 700 mg (range 600–1200 mg), respectively. Serum vancomycin trough level was available for 10 patients and the mean value was 11.3 μg/mL (range, 4–28 μg/mL). Five patients received alternative antimicrobial therapy (see Table 4). In addition, 30% of them (26/86) received intraventricular therapy with vancomycin. The dose and schedule of intraventricular vancomycin was variable, but most

TABLE 3. Clinical and Analytical Data of Patients With MRSA Meningitis

Variable	Patients (n = 86) No. (%)
Clinical features*	
Fever	75 (89)
Altered mental status	57 (68)
Confusion or lethargy	45 (55)
Coma, responsive to pain	8 (9)
Coma, unresponsive to all stimuli	4 (5)
Headache	34 (40)
Meningeal signs	24 (29)
Focal neurologic deficit	8 (9)
Seizures	7 (8)
Petechial rash	2 (2)
Severity of infection	
Sepsis	32 (37)
Severe sepsis	5 (6)
Septic shock	10 (12)
Analytical features	
CSF leukocytes, cells/ μ L, median (IQR)	237 (65–812)
CSF glucose, mg/dL, median (IQR)	0.55 (0.34–0.69)
CSF protein, mg/dL, median (IQR)	1.20 (0.55–2.30)
Positive CSF Gram stain	32/65 (49)
Positive blood cultures	16/45 (36)
Mixed infection†	20 (23)
Coagulase-negative staphylococci	5 (6)
Acinetobacter species	4 (6)
Pseudomonas aeruginosa	3 (3)
Enterococcus faecalis	3 (3)
Streptococcus species	3 (3)
Other bacteria	6 (7)

*Information was available for only 84 patients.

†More than 1 bacteria could be present in each of the patients.

patients received 10–20 mg every 24–48 hours, for a median of 10 days (range, 3–22 d). Adjuvant therapy with anticonvulsive drugs, dexamethasone, or mannitol was used in 41%, 27%, and 1% of cases, respectively. CSF devices were removed in 78% (50/64) of patients. The median time from diagnosis of meningitis to device removal was 2.5 days (range, 1–41 d).

Outcome and Prognostic Factors

Overall 30-day mortality was 31% (27/86). Meningitis was the main cause of death in all but 7 patients. Death was an early event in the course of the infection, and most patients (17/27) died during the first 2 weeks after the diagnosis of meningitis (median, 5.5 d; range, 1–30 d). Among the 79 patients receiving definitive therapy with vancomycin (as monotherapy or in combination with other antibiotics), the mortality rate was 29% (23/79).

T5 Table 5 lists the main characteristics of the patients who died compared with those who survived. For univariate and multivariate study all patients presenting with coma (responsive to pain or unresponsive to all stimuli) were analyzed together as a group. Mortality correlated significantly with spontaneous meningitis ($p < 0.01$), community-acquired infection ($p < 0.01$), altered mental status ($p = 0.01$) or coma ($p < 0.01$), focal neu-

TABLE 4. Definitive Antimicrobial Therapy and Adjuvant Therapy of Patients With MRSA Meningitis

Variable	Patients (n = 86) No. (%)
Antimicrobial therapy	
Vancomycin	55 (64)
Vancomycin + rifampin	13 (15)
Vancomycin + other antibiotics*	6 (7)
Vancomycin + aminoglycoside	5 (6)
Linezolid	2 (2)
Fosfomycin	2 (2)
Teicoplanin	1 (1)
No therapy	2 (2)
Intraventricular vancomycin	26 (30)
Adjuvant therapy	2 (2)
Anticonvulsive drugs	35 (41)
Dexamethasone	23 (27)
Mannitol	1 (1)
CSF device removal	50/64 (78)

*Cotrimoxazole (4), linezolid (1), ciprofloxacin (1).

rologic deficit ($p < 0.01$), septic shock ($p < 0.01$), and retention of CSF devices ($p = 0.01$). No other major differences were found between patients who survived or died. The mortality rate was similar in patients receiving monotherapy or combined

TABLE 5. Characteristics of Patients With MRSA Meningitis According to Outcome

Variable	Survived (n = 59) No. (%)	Died (n = 27) No. (%)	P
Age, yr (mean \pm SD)	50.9 \pm 18.6	52.8 \pm 21.2	0.68
Male sex	40 (68)	16 (59)	0.44
Severe comorbidities	33 (56)	21 (78)	0.052
McCabe-Jackson, fatal*	14 (24)	12 (44)	0.052
Spontaneous meningitis	1 (2)	7 (26)	<0.001
Community-acquired infection	1 (2)	5 (18)	0.004
Associated MRSA infection	18 (30)	10 (37)	0.54
Fever	53 (93)	22 (81)	0.11
Altered mental status	34 (60)	23 (85)	0.01
Confusion or lethargy	31 (54)	14 (52)	0.82
Coma†	3 (5)	9 (33)	0.001
Headache	25 (44)	9 (33)	0.35
Meningeal signs	20 (35)	4 (15)	0.055
Focal neurologic deficit	1 (2)	7 (26)	<0.001
Seizures	5 (9)	2 (7)	0.83
Septic shock	0 (0)	10 (37)	<0.001
Positive blood cultures	7/27 (26)	9/18 (50)	0.09
Appropriate empirical therapy	50 (86)	18 (69)	0.07
Combined definitive therapy	12 (21)	6 (23)	0.80
Intraventricular therapy	20 (34)	6 (22)	0.20
Dexamethasone adjuvant therapy	13 (22)	10 (37)	0.14
Cerebrospinal fluid device retention	7/48 (15)	7/16 (44)	0.01

*Ultimately or rapidly fatal.

†Responsive to pain or unresponsive to all stimuli.

therapy (30% vs. 33%; $p = 0.78$) and in patients receiving or not receiving intraventricular therapy (23% vs. 35%; $p = 0.32$). The mortality was significantly higher in patients whose CSF devices were retained (7/14) compared with patients whose devices were removed (9/50) (50% vs. 18%; $p = 0.01$).

The following variables were included in the final multivariate analysis: age, sex, spontaneous meningitis, coma, and septic shock. Multivariate analysis identified 2 independent factors associated with mortality: spontaneous meningitis (odds ratio [OR], 21.4; 95% confidence interval [CI], 2.3–195.4; $p = 0.007$), and coma (OR, 9.7; 95% CI, 2.2–42.3; $p = 0.002$). The Hosmer-Lemeshow test was successful (0.97) and the value of ROC AUC was 0.72 (95% CI, 0.60–0.85).

DISCUSSION

S. aureus meningitis is an uncommon infection, accounting for approximately 1%–9% of bacterial meningitis cases.^{6,11,12,28} Most series describe 2 different forms of staphylococcal meningitis: 1) postoperative, associated with neurosurgical procedures, CSF devices, or head trauma; and 2) spontaneous meningitis, secondary to staphylococcal infection outside the central nervous system.^{1,4,21,22} Previous studies have focused on infections due to methicillin-susceptible *S. aureus*. However, in recent years, an increasing proportion of cases (5%–48%) have been caused by MRSA.^{1,13,22} To our knowledge, only 3 small series of MRSA meningitis, including only a small number of patients, have been reported to date.^{2,17,26}

The current multicenter study presents what we believe is the largest series of adult patients with MRSA meningitis, but unfortunately, the study design was not appropriate to assess the temporal trends in the incidence of this infection. However, a high proportion (49%) of cases appeared in the final 6 years (2000–2005) of the 25-year study period, suggesting that the incidence of MRSA meningitis is increasing, as previously reported.^{1,5,26} One of the limitations of the study was that cases were collected until 2005, and we therefore could not assess the impact of the community-acquired MRSA epidemic on the incidence of MRSA meningitis.

A high proportion of our cases of MRSA meningitis (91%) were postoperative infections, in agreement with the results of previous series (91%–100%).^{2,17,26} Postoperative meningitis is the most common form of *S. aureus* meningitis, with a reported frequency of 35%–63%.^{22,28} CSF devices and recent neurosurgery were the most common predisposing factors for MRSA meningitis, as previously reported.^{1,2,5,17,26} As a consequence of the postoperative condition of the patients, MRSA meningitis is usually a nosocomial infection that appears in patients with prolonged hospitalization and multiple risk factors for MRSA infection such as central venous or urinary catheters, intubation, or antibiotic therapy.

On the other hand, spontaneous meningitis usually appears as a community-acquired infection in patients with severe underlying diseases,^{1,4,21,22} although it may also appear in the nosocomial setting. We observed only 6 patients with community-acquired infection. Most of them had severe comorbidities that required frequent hospitalization, and meningitis could therefore be considered a health care-associated infection. We must emphasize that MRSA should be considered a potential cause of meningitis in patients with severe underlying diseases requiring frequent contact with the health care system who present with clinical features of community-onset meningitis infection. Severity of illness and the presence of underlying diseases such as hematologic malignancy, chronic renal failure, and cirrhosis have been associated with an increased risk for

MRSA infection.²⁷ A 2009 review described the clinical features of community-acquired MRSA meningitis.¹⁹

Approximately one-third of the current patients had an associated MRSA infection. This finding has been reported to be more frequent in patients with spontaneous *S. aureus* meningitis.^{1,22} However, we have not observed a significant difference in associated MRSA infection between patients with spontaneous and postoperative meningitis. In spontaneous cases, meningitis develops as a complication of bacteremic *S. aureus* infection arising from a variety of clinical sources such as paraspinal or epidural abscesses, endocarditis, osteomyelitis, and soft tissue infections.^{10,12,13,28} In postoperative meningitis, it has been suggested that these infections arise at the time of surgery.^{7,8,22} It is noteworthy that surgical site infection was the most common associated MRSA infection in our series.

The usual presentation of MRSA meningitis is rapid onset of fever, altered mental status, and headache. This typical clinical course has been previously reported, but we observed a lower proportion of patients with meningeal signs (29%), focal neurologic deficit (9%), and seizures (8%), compared with the results of previous series of MRSA meningitis (60%, 19%–34%, and 27%–30%, respectively).^{2,17,26} MRSA meningitis is a severe infection, as demonstrated by the high proportion of patients (18%) with severe sepsis or septic shock. Although the clinical presentation of postoperative and spontaneous meningitis was similar, focal neurologic deficit and septic shock were significantly more frequent in patients with spontaneous infection. The higher frequency of septic shock in spontaneous meningitis has been reported in previous series of *S. aureus* meningitis.^{1,22}

CSF findings in MRSA meningitis are usually consistent with bacterial infection demonstrated by pleocytosis, elevated protein levels, and hypoglycorrhachia, and our data are similar to those described in previous reports.^{2,17,26} Shunt-related infections have been reported to cause a lower inflammatory meningeal response, and this fact may also explain the lower leukocyte CSF count observed in MRSA meningitis.^{22,25} CSF Gram stain was positive in approximately half the patients. In contrast to other bacterial meningitis, the lower yield of CSF Gram stain in MRSA meningitis (20%) has been previously reported.² One of the most prominent features of spontaneous *S. aureus* meningitis is bacteremia, observed in 64%–100% of patients.^{7,8,10,12,13,15} Most patients with MRSA meningitis had postoperative infections, and therefore a low proportion of our patients (36%) had bacteremia, in agreement with previous series of postoperative *S. aureus* meningitis (0%–37%)^{7,8,12,21} or MRSA meningitis (8%–27%).^{2,17,26} Although MRSA bacteremia was more frequent in spontaneous than in postoperative cases, the current study did not find a significant difference between the 2 groups.

One of the most relevant findings of the current study was the high proportion (23%) of mixed infections that appeared exclusively in patients with postoperative meningitis. Polymicrobial infection accounts for 1%–14% of bacterial meningitis.^{6,23} Head trauma, neurosurgery, CSF devices, CSF leakage, and contiguous infected foci are the most important predisposing factors.^{6,23} Polymicrobial infection is an uncommon finding in *S. aureus* meningitis, but it seems to be a frequent complication (20%–54%) of MRSA infection that has been associated with the antecedent of neurosurgery and CSF devices.^{2,17,26}

Vancomycin is considered the standard therapy of MRSA meningitis. A high daily dose (45–60 mg/kg) should be administered in adults to maintain serum vancomycin through levels of 15–20 $\mu\text{g/mL}$.^{16,29,30} Some researchers have suggested that combinations with rifampin or cotrimoxazole^{1,10,29} may improve the prognosis, especially in shunt-related infections, but the experience with combined therapy is still inconclusive. Vancomycin

has poor CSF penetration in the absence of inflamed meninges or when administered with dexamethasone. Vancomycin failures have been described and may be attributed to its poor CSF penetration.¹ However, a 2007 report²⁴ demonstrated that appropriate CSF concentrations of vancomycin can be obtained with high-dose vancomycin (administered as continuous infusion of 60 mg/kg per d after a loading dose of 15 mg/kg), even when concomitant steroids are used. Alternative antibiotics to vancomycin are linezolid or cotrimoxazole.^{16,29}

Most of our patients had postoperative infections and were initially treated with vancomycin, a circumstance that can explain the high proportion of cases receiving appropriate empirical therapy. Most patients received definitive therapy with vancomycin for prolonged periods, and a favorable response was obtained in 71% of them. In addition, some of them received rifampin, aminoglycosides, cotrimoxazole, and/or intraventricular therapy with vancomycin. However, the use of appropriate empirical therapy, combined definitive therapy, or intraventricular vancomycin had no significant impact on the survival rate of our patients. We should acknowledge that the number of patients treated with the different regimens was too small to reach reliable conclusions.

The duration of treatment in *S. aureus* meningitis and MRSA meningitis has not been established. Although some reports support the use of a 3-week course of therapy,^{1,2,8} guidelines of the Infectious Diseases Society of America published in 2011 recommend the use of a 2-week course.¹⁶ In *S. aureus* meningitis, the sterilization of CSF cultures usually occurs after a mean period of 1 week.^{1,11} However, the length of therapy should be based on the primary infection when meningitis is associated with another staphylococcal infection (that is, endocarditis, epidural abscess, etc.).

There have been occasional reports of successful therapy of MRSA meningitis with other antibiotics such as teicoplanin, linezolid, and daptomycin, but no regimen has been proven to be superior for therapy of this infection. In the series of Arda et al,² 6 patients with postoperative MRSA meningitis were treated with teicoplanin (400–800 mg/d) and a favorable response was observed in all of them. In the review by Ntziora et al,²⁰ all 3 patients with MRSA meningitis treated with linezolid (600 mg twice daily) were cured. Linezolid has been proven successful in 3 additional cases of community-acquired MRSA meningitis.¹⁹ A 2008 report¹⁴ described the favorable response to daptomycin (6 mg/kg every 48 h) in a patient with chronic renal failure and MRSA meningitis secondary to catheter-related bacteremia. However, the experience with these alternative drugs is still limited, and these favorable results should be interpreted with caution because they could be a consequence of publication bias.

Adjuvant steroid therapy has not shown any benefit in staphylococcal meningitis.¹⁵ We have observed no beneficial effect of dexamethasone therapy on the mortality rate. However, it is important to remember that the dose, schedule, and timing of administration of the drug were not collected in the study protocol, making it difficult to determine the impact of this therapy on the outcome of infection. In postoperative cases, the removal of the infected CSF shunt is considered 1 of the most important parts of therapy.^{12,13,22,25} CSF devices were removed in 78% of cases, and this intervention was associated with a significantly lower mortality, as previously described.^{1,2}

Based on our experience and following current guidelines for therapy of severe MRSA infections, we recommend a high dose of vancomycin (15–20 mg/kg per dose, every 8–12 h, to maintain serum vancomycin through levels of 15–20 µg/mL) for initial therapy of MRSA meningitis. Although some experts recommend the addition of rifampin or cotrimoxazole, there is

no clear evidence to support the use of combined therapy. Linezolid, cotrimoxazole, and teicoplanin should be considered as alternative antibiotics for patients who fail to respond to vancomycin therapy. Intraventricular vancomycin (10–20 mg/d) should be considered in patients with shunt infections that are difficult to eradicate or who cannot undergo surgery to remove CSF devices. Shunt removal is recommended for shunt infection, and the shunt should not be replaced until CSF cultures are repeatedly negative. There is no clinical evidence to support the use of adjuvant dexamethasone therapy in MRSA meningitis.

The mortality rate of MRSA meningitis is very high (10%–45%), and most patients die as a direct consequence of meningeal infection.^{2,5,17,26} The wide range of associated mortality may be partially accounted for by the differing patient populations and underlying diseases. Previous reports have identified several factors that may influence mortality in *S. aureus* meningitis, such as advanced age, severe underlying diseases, spontaneous meningitis, community-acquired infection, altered mental status, bacteremia, septic shock, respiratory failure, hyponatremia, disseminated intravascular coagulation, use of inappropriate antibiotic therapy, and infection with specific staphylococcal strains.^{1,4,7,8,10,12,13,15,21,22,25,28} No specific risk factors for mortality have been described for MRSA meningitis. It is noteworthy that in 2 small comparative studies,^{5,26} the mortality rate of MRSA meningitis (35%–45%) was higher than that observed in patients with methicillin-susceptible strains (12%–27%), but this difference was not statistically significant. In agreement with previous reports, we also observed a very high mortality rate (31%). In our experience, the outcome of MRSA meningitis was significantly related to the presence of coma and spontaneous infection. The presence of altered mental status or coma is a classical prognostic factor in bacterial meningitis,⁶ and previous reports have observed that spontaneous *S. aureus* meningitis is associated with an adverse outcome.^{7,8,22}

The current multicenter cohort study represents the largest series of adult MRSA meningitis that we know of, and it has enabled us to determine the epidemiology, clinical features, and prognostic factors of this uncommon infection. However, the current study has several limitations. Although the series includes a large number of patients, the data were retrospectively collected and some degree of subjective interpretation could not be eliminated. As an example, we used a categorical classification to assess the alteration of mental status instead a more objective system (such as the Glasgow Coma Score) because this scoring system was missing in most of our clinical records. In addition, some of the clinical features attributed to meningitis could be secondary to the underlying neurosurgical condition.

We have identified spontaneous infection and altered mental status as prognostic factors in *S. aureus* meningitis. However, the classification of meningitis as postoperative or spontaneous infection, although it could be useful in the clinical setting, may be considered arbitrary for investigational purposes. In addition, the researchers had no control over the general management of patients, including the selection of empirical and definitive antimicrobial therapy or the use of adjuvant measures such as dexamethasone, intraventricular therapy, or removal of CSF devices. Although no vancomycin-resistant strains were detected, the influence of vancomycin MIC on the response to therapy could not be established. Finally, although vancomycin was used in most patients at standard doses, vancomycin dose as well as serum through levels were lower than those recommended by current guidelines, and our results are too limited to assess the impact of this parameter on the mortality of the patients.

In conclusion, MRSA is a relatively uncommon but serious disease. Although most cases present as a nosocomial infection

AQ1

complicating the postoperative course of neurosurgical patients, spontaneous meningitis can also appear as a community-acquired infection in patients with severe comorbidities requiring frequent contact with the health care system. Clinical features and CSF abnormalities are similar to those observed in acute meningitis caused by other bacteria. Although most patients have a favorable response to vancomycin, the beneficial effect of combined antimicrobial therapy, intraventricular therapy, or alternative antibiotics needs to be evaluated. MRSA meningitis is associated with a high mortality rate. In our experience, spontaneous infection and coma at presentation were significantly related with an adverse outcome. Removal of CSF devices seems to have a favorable impact on survival.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Angel Dominguez (Infectious Diseases Unit, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain) and Nieves Sopena (Infectious Diseases Unit, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain) for their contribution to the study, and Santiago Moreno (Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain) for critical review of the manuscript.

REFERENCES

- Aguilar J, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. Staphylococcus aureus meningitis. Case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:117–125.
- Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, Islekel S, Buke C, Ulusoy S. Meningitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a review of 10 cases. *Int J Antimicrobial Agents*. 2005;25:414–418.
- Bone RC, Balk RA, Cerra F, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–1655.
- Brouwer MC, Keizerwerd GD, De Gans J, Spaniaard L, Van de Beek. Community acquired Staphylococcus aureus meningitis in adults. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:375–377.
- Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT, Chien CC. Staphylococcus aureus meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection*. 2001;29:245–250.
- Durand M, Calderwood S, Weber D, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328:21–28.
- Falco V, Almirante B, Pahissa A, Gasser I, Fernandez F, Martinez JM. Meningitis caused by Staphylococcus aureus. Analysis of 16 cases. *Med Clin (Barc)*. 1990;94:208–211.
- Fong IW, Ranalli P. Staphylococcus aureus meningitis. *Q J Med*. 1984;53:289–299.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128–140.
- Gordon JJ, Harter DH, Phair JP. Meningitis due to Staphylococcus aureus. *Am J Med*. 1985;78:965–970.
- Hussein A, Shafran S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:360–368.
- Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Moller N. Staphylococcus aureus meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med*. 1993;153:1902–1908.
- Kim JH, Van der Horst C, Mulrow CD, Corey GR. Staphylococcus aureus meningitis: review of 28 cases. *Rev Infect Dis*. 1989;11:698–706.
- Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis*. 2008;47:588–590.
- Lerche A, Rasmussen N, Wandall JH, Bohr VA. Staphylococcus aureus meningitis: a review of 28 consecutive community-acquired cases. *Scand J Infect Dis*. 1995;27:569–573.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e18–e55.
- Lu C, Chang W. Adults with meningitis caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2000;31:723–727.
- McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia: I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:847–855.
- Naessens R, Ronsyn M, Druwe P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous invasion by community-acquired methicillin Staphylococcus aureus. *J Med Microbiol*. 2009;58:1247–1251.
- Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother*. 2007;41:296–308.
- Pedersen M, Benfield TL, Skinhoj P, Jensen AG. Haematogenous Staphylococcus aureus meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC Infect Dis*. 2006;6:49.
- Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, Corral I, Moreno S. Clinical study of 44 cases of Staphylococcus aureus meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:864–868.
- Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis. A clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:346–364.
- Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, Chevrel G, Bouadma L, Dreyfuss D. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:250–255.
- Roberts FJ, Smith JA, Wagner KR. Staphylococcus aureus meningitis: 26 years' experience at Vancouver General Hospital. *Can Med Assoc J*. 1983;128:1418–1420.
- Rodriguez-Guardado A, Maradona JA, Perez F, Carton Sanchez JA, Blanco A, Rial JC, Asensi Alvarez V. Postsurgery meningitis by Staphylococcus aureus: comparison between methicillin-sensitive and resistant strains. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:102–103.
- Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant Staphylococcus aureus, enterococcus, gram-negative bacilli, Clostridium difficile, and Candida. *Ann Intern Med*. 2002;136:834–844.
- Schlesinger LS, Ross SC, Schaberg DR. Staphylococcus aureus meningitis: a broad-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 1987;66:148–156.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267–1284.
- Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010;362:146–154.

AQ3

AQ2